

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 842 945 A2

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(43) Veröffentlichungstag:
20.05.1998 Patentblatt 1998/21

(51) Int. Cl.⁶: C07K 5/117, A61K 38/07

(21) Anmeldenummer: 97119636.5

(22) Anmeldetag: 10.11.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
SI

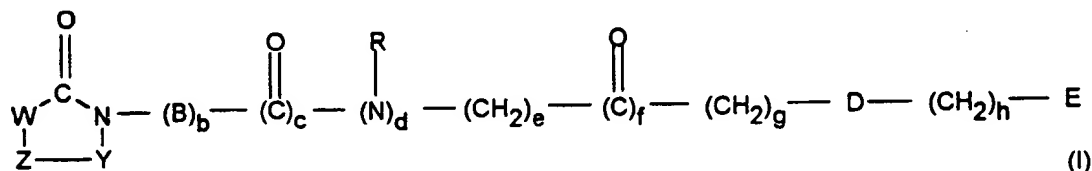
(30) Priorität: 15.11.1996 DE 19647381

(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Stilz, Hans Ulrich, Dr.
65929 Frankfurt (DE)
• Wehner, Volkmar, Dr.
97657 Sandberg (DE)
• Hüls, Christoph, Dr.
55263 Wackernheim (DE)
• Seiffge, Dirk, Dr.
55246 Mainz-Kostheim (DE)

(54) Heterocyclen als Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



die Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4 sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung, die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder die damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen, der rheumatoiden Arthritis oder von allergischen Erkrankungen, sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei solchen Krankheiten und pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I enthalten.

EP 0 842 945 A2

5



15

25

4

versa verwendet werden). Leukozyten aus dem Blut müssen zunächst an endotheliale Zellen anheften, bevor sie in das Synovium auswandern können. Da VCAM-1 an Zellen bindet, die das Integrin VLA-4 ($\alpha 4 \beta 1$) tragen, wie Eosinophile, T- und B-Lymphozyten, Monozyten oder auch Neutrophile, kommt ihm und dem VCAM-1/VLA-4-Mechanismus die Funktion zu, derartige Zellen aus dem Blutstrom in Infektionsgebiete und Entzündungsherde zu rekrutieren (Elices et al., Cell 1990, 60, 577; Osborn, Cell 1990, 62, 3; Issekutz et al., J. Exp. Med. 1996, 183, 2175).

Der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wurde mit einer Reihe von physiologischen und pathologischen Prozessen in Verbindung gebracht. VCAM-1 wird außer von Zytokin-induziertem Endothel unter anderem noch von den folgenden Zellen exprimiert: Myoblasten, lymphoiden dendritischen Zellen und Gewebsmakrophagen, rheumatoidem Synovium, Zytokin-stimulierten Neuralzellen, parietalen Epithelzellen der Bowmans Kapsel, dem renalen Tubularepithel, entzündetem Gewebe bei Herz- und Nieren-Transplantat-Abstoßung und von Intestinalgewebe bei Graft versus host-Krankheit. VCAM-1 findet man auch exprimiert auf solchen Gewebearealen des arteriellen Endotheliums, die frühen arteriosklerotischen Plaques eines Kaninchenmodells entsprechen. Zusätzlich wird VCAM-1 auf follikulären dendritischen Zellen von humanen Lymphknoten exprimiert und findet sich auf Stromazellen des Knochenmarks, zum Beispiel in der Maus. Letzterer Befund weist auf eine Funktion von VCAM-1 in der B-Zell-Entwicklung hin. VLA-4 wird, außer auf Zellen haematopoetischen Ursprunges, auch zum Beispiel auf Melanoma-Zelllinien gefunden, und der VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus wird mit der Metastasierung von solchen Tumoren in Verbindung gebracht (Rice et al., Science 1989, 246, 1303).

Die hauptsächliche Form, in der VCAM-1 in vivo auf endothelialen Zellen vorkommt und die die dominante Form in vivo ist, wird als VCAM-7D bezeichnet und trägt sieben Immunglobulin-Domänen. Die Domänen 4, 5 und 6 ähneln in ihren Aminosäuresequenzen den Domänen 1, 2 und 3. Die vierte Domäne ist bei einer weiteren, aus sechs Domänen bestehenden Form, hier als VCAM-6D bezeichnet, durch alternatives Splicing entfernt. Auch VCAM-6D kann VLA-4-exprimierende Zellen binden.

Weitere Angaben zu VLA-4, VCAM-1, Integrinen und Adhäsionsproteinen finden sich zum Beispiel in den Artikeln von Kilger und Holzmann, J. Mol. Meth. 1995, 73, 347; Elices, Cell Adhesion in Human Disease, Wiley, Chichester 1995, S. 79; Kuijpers, Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 379.

Aufgrund der Rolle des VCAM-1/VLA-4-Mechanismus bei Zelladhäsionsprozessen, die von Bedeutung zum Beispiel bei Infektionen, Entzündungen oder Atherosklerose sind, wurde versucht, durch Eingriffe in diese Adhäsionsprozesse Krankheiten zu bekämpfen, insbesondere zum Beispiel Entzündungen (Osborn et al., Cell 1989, 59, 1203). Eine Methode hierzu ist die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die gegen VLA-4 gerichtet sind. Derartige monoklonale Antikörper (mAK), die als VLA-4-Antagonisten die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 blockieren, sind bekannt. So inhibieren zum Beispiel die anti-VLA-4 mAK HP2/1 und HP1/3 die Anheftung von VLA-4 exprimierenden Ramos-Zellen (B-Zell-ähnlichen Zellen) an humane Nabelschnurendothelzellen und an VCAM-1-transfizierte COS-Zellen.

Ebenso inhibiert der anti-VCAM-1 mAK 4B9 die Adhäsion von Ramos-Zellen, Jurkat-Zellen (T-Zell-ähnlichen Zellen) und HL60-Zellen (Granulozyten-ähnlichen Zellen) an COS-Zellen transfiziert mit genetischen Konstrukten, die veranlassen, daß VCAM-6D und VCAM-7D exprimiert werden. In vitro-Daten mit Antikörpern, die gegen die $\alpha 4$ -Untereinheit von VLA-4 gerichtet sind, zeigen, daß die Anheftung von Lymphozyten an synoviale Endothelzellen blockiert wird, eine Adhäsion, die bei der rheumatoiden Arthritis eine Rolle spielt (van Dinther-Janssen et al., J. Immunol. 1991, 147, 4207).

In vivo-Versuche haben gezeigt, daß eine experimentelle autoimmune Enzephalomyelitis durch anti- $\alpha 4$ mAK gehemmt werden kann. Die Wanderung von Leukozyten in einen Entzündungsherd wird ebenfalls durch einen monoklonalen Antikörper gegen die $\alpha 4$ -Kette von VLA-4 blockiert. Die Beeinflussung des VLA-4-abhängigen Adhäsionsmechanismus mit Antikörpern wurde auch in einem Asthma-Modell untersucht, um die Rolle von VLA-4 bei der Rekrutierung von Leukozyten in entzündetes Lungengewebe zu untersuchen (USSN 07/821,768; EP-A-626 861). Die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern inhibierte die Spätphasenreaktion und die Atemwegsüberreaktion in allergischen Schafen.

Der VLA-4 abhängige Zelladhäsionsmechanismus wurde ebenfalls in einem Primatenmodell der inflammatory bowel disease (IBD) untersucht. In diesem Modell, das der ulcerativen Colitis im Menschen entspricht, ergab die Gabe von anti-VLA-4-Antikörpern eine signifikante Reduktion der akuten Entzündung.

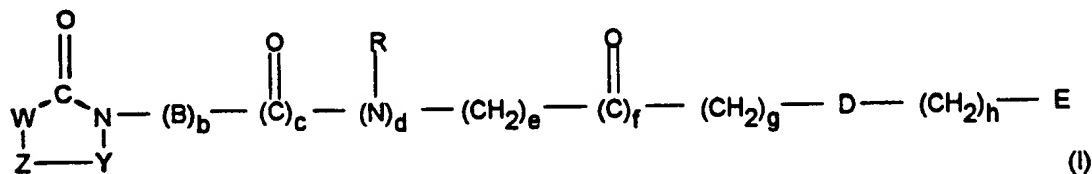
Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß die VLA-4-abhängige Zelladhäsion bei den folgenden klinischen Konditionen einschließlich der folgenden chronischen entzündlichen Prozesse eine Rolle spielt: Rheumatoide Arthritis (Cronstein und Weismann, Arthritis Rheum. 1993, 36, 147; Elices et al., J. Clin. Invest. 1994, 93, 405), Diabetes mellitus (Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993, 90, 10494), systemischer Lupus erythematosus (Takeuchi et al., J. Clin. Invest. 1993, 92, 3008), Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie)(Elices et al., Clin. Exp. Rheumatol. 1993, 11, S77), multiple Sklerose (Yednock et al., Nature 1992, 356, 63), Malaria (Ockenhouse et al., J. Exp. Med. 1992, 176, 1183), Arteriosklerose (O'Brien et al., J. Clin. Invest. 1993, 92, 945), Transplantation (Isobe et al., Transplantation Proceedings 1994, 26, 867-868), verschiedene Malignitäten, zum Beispiel Melanom (Renkonen et al., Am. J. Pathol. 1992, 140, 763), Lymphom (Freedman et al., Blood 1992, 79, 206) und andere (Albelda et al., J. Cell Biol. 1991, 114, 1059).

Eine VLA-4-Blockierung durch geeignete Antagonisten bietet danach effektive therapeutische Möglichkeiten, insbesondere zum Beispiel verschiedene entzündliche Konditionen einschließlich Asthma und IBD zu behandeln. Die besondere Relevanz von VLA-4-Antagonisten für die Behandlung der rheumatoiden Arthritis ergibt sich dabei, wie bereits gesagt, aus der Tatsache, daß Leukozyten aus dem Blut zunächst an endotheliale Zellen anheften müssen, ehe sie in das Synovium auswandern können, und daß bei dieser Anheftung der VLA-4-Rezeptor eine Rolle spielt. Darauf, daß durch Entzündungsagenzien auf endothelialen Zellen VCAM-1 induziert wird (Osborn, Cell 1990, 62, 3; Stoolman, Cell 1989, 56, 907), und auf die Rekrutierung verschiedener Leukozyten in Infektionsgebiete und Entzündungsherde wurde bereits oben eingegangen. T-Zellen adherieren dabei an aktivierte Endothel hauptsächlich über die LFA-1/ICAM-1- und VLA-4/VCAM-1-Adhäsionsmechanismen (Springer, Cell 1994, 76, 301). Auf den meisten synovialen T-Zellen ist die Bindungskapazität von VLA-4 für VCAM-1 bei der rheumatoiden Arthritis erhöht (Postigo et al., J. Clin. Invest. 1992, 89, 1445). Zusätzlich wurde eine verstärkte Anheftung von synovialen T-Zellen an Fibronektin beobachtet (Laffon et al., J. Clin. Invest. 1991, 88, 546; Morales-Ducet et al., J. Immunol. 1992, 149, 1424). VLA-4 ist also hochreguliert sowohl im Rahmen seiner Expression als auch hinsichtlich seiner Funktion auf T-Lymphozyten der rheumatoiden Synovialmembran. Die Blockierung der Bindung von VLA-4 an seine physiologischen Liganden VCAM-1 und Fibronektin ermöglicht eine effektive Verhinderung oder Linderung von artikulären Entzündungsprozessen. Dies wird auch durch Experimente mit dem Antikörper HP2/1 an Lewis-Ratten mit Adjuvant-Arthritis bestätigt, bei denen eine effektive Krankheitsprävention beobachtet wurde (Barbadillo et al., Springer Semin. Immunopathol. 1995, 16, 427). VLA-4 stellt also ein wichtiges therapeutisches Zielmolekül dar.

Die oben erwähnten VLA-4-Antikörper und der Einsatz von Antikörpern als VLA-4-Antagonisten sind in den Patentanmeldungen WO-A-93/13798, WO-A-93/15764, WO-A-94/16094, WO-A-94/17828 und WO-A-95/19790 beschrieben. In den Patentanmeldungen WO-A-94/15958, WO-A-95/15973, WO-A-96/00581, WO-A-96/06108 und WO-A-96/20216 werden peptidische Verbindungen als VLA-4-Antagonisten beschrieben. Der Einsatz von Antikörpern und peptidischen Verbindungen als Arzneimitteln ist aber mit Nachteilen behaftet, zum Beispiel mangelnder oraler Verfügbarkeit, leichter Abbaubarkeit oder immunogener Wirkung bei längerfristiger Anwendung, und es besteht somit Bedarf nach VLA-4-Antagonisten mit einem günstigen Eigenschaftsprofil für einen Einsatz in der Therapie und Prophylaxe.

In der WO-A-95/14008 sind substituierte 5-Ring-Heterocyclus beschrieben, die am N-terminalen Ende des Moleküls eine Amino-, Amidino- oder Guanidinofunktion aufweisen und die thrombozytenaggregationshemmende Wirkungen zeigen. In der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 sind Heterocyclus beschrieben, die Inhibitoren der Knochenresorption sind. In der WO-A-96/33976 (und der deutschen Patentanmeldung 19515177.1) werden bestimmte Hydantoinderivate mit einem 4-Cyanophenylrest in der 4-Position der Hydantoinrings beschrieben, die Zwischenprodukte für die Herstellung von Wirkstoffen sind, die in der WO-A-95/14008 beschrieben sind. Pharmakologische Wirkungen dieser Cyanophenylhydantoinderivate werden aber nicht offenbart. Die vorliegende Erfindung betrifft weitere heterocyclische Verbindungen, die VLA-4-Antagonisten und/oder Inhibitoren der Leukozytenadhäsion sind.

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind Verbindungen der Formel I,



worin

W für R¹-A-C(R¹³) oder R¹-A-CH=C steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für N(R⁰), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, Phenyl-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl, Phenyl, Phenyl-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkyl-phenyl bedeutet, wobei der zweiwertige (C₁-C₆)-Alkyl-Rest unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cyclo-

alkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

D für C(R²)(R³), N(R³) oder CH=C(R³) steht;

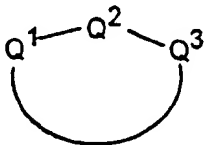
5 E Tetrazolyl, (R⁸O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

10 R⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl, CHO, (C₁-C₈)-Alkyl-CO, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-CO, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₁-C₈)-Alkyl-S(O)_n, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-S(O)_n, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)_n, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)_n oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n steht, wobei n für 1 oder 2 steht;

15 R¹ einen der Reste -S-R²¹, -S-S-R²¹, -S(O)-R²², -S(O)₂-R²², -S-OR²¹, -S(O)-OR²¹, -S(O)₂-OR²¹, -S-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(O)-R²¹, -S-C(O)-OR²², -S-C(S)-SR²², -S-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(S)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-OR²¹, -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂, -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -N(R²⁸)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)₂, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-OR²¹, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)₂, -P(O)(OR²¹)₂, -P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -P(O)(R²²)-OR²¹, -P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(R²²)₂, -C(S)-R²¹, -C(S)-SR²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸.

20 Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

- R^3 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_2-C_8) -Alkenylcarbonyl, (C_2-C_8) -Alkynylcarbonyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$ bedeutet;
- 5 R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_{28}) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkyl-phenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl-amino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbonyl, Het-CO, gegebenenfalls substituiertes (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $HOS(O)_2$ - (C_1-C_3) -alkyl, $R^9NHS(O)_2$ - (C_1-C_3) -alkyl, $(R^8O)_2P(O)$ - (C_1-C_3) -alkyl, Tetrazolyl- (C_1-C_3) -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R^5 substituiert sein kann;
- 10 R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen Rest R^6CO - bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 15 R^6 für R^7R^8N , R^7O oder R^7S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 20 R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, bedeutet;
- 25 R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- 30 R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- 35 R^{10} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;
- 40 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , $R^{12a}CO$, HCO , $R^{12a}O-CO$, $R^{12b}CO$, $R^{12b}CS$, $R^{12a}S(O)_2$ oder $R^{12b}S(O)_2$ steht;
- 45 R^{12a} (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} bedeutet;
- 50 R^{12b} Amino, Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino oder $R^{12a}NH$ bedeutet;
- R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet;
- R^{15} für $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für R^{16} steht;
- 55 R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{21} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

- R^{22} (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{28} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ -steht;
- Het für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der aromatisch oder teilweise ungesättigt oder gesättigt sein kann und der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gleiche oder verschiedene Reste R^h , R^hCO oder R^hO-CO als Substituenten stehen können und R^h für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze;

wobei aber, wenn gleichzeitig W für 4-Cyanophenyl- $C(R^{13})$ steht, Y für eine Carbonylgruppe steht, Z für NR^{0a} steht, B für eine unsubstituierte Methylengruppe steht, R für R^a steht, b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen, dann nicht D für $C(R^{2a})(R^{3a})$ stehen kann, wobei

- R^{0a} , R^a und R^{2a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl stehen und
- R^{3a} für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl steht.

Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Dies gilt auch, wenn sie Substituenten tragen oder als Substituenten anderer Reste auftreten, beispielsweise in Alkoxy-, Alkoxy-carbonyl- oder Aralkylresten. Entsprechendes gilt für Alkylreste. Beispiele für geeignete (C_1-C_{28}) -Alkylreste sind: Methyl, Ethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, Tridecyl, Pentadecyl, Hexadecyl, Heptadecyl, Nonadecyl, Eicosyl, Docosyl, Tricosyl, Pentacosyl, Hexacosyl, Heptacosyl, Octacosyl, Isopropyl, Isobutyl, Isopentyl, Neopentyl, Isohexyl, 3-Methylpentyl, 2,3,5-Trimethylhexyl, sec-Butyl, tert-Butyl, tert-Pentyl. Bevorzugte Alkylreste sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Beispiele für Alkylreste sind Methylen, Ethylen, Tri-, Tetra-, Penta- und Hexamethylen oder durch einen Alkylrest substituiertes Methylen, zum Beispiel Methylen, das durch eine Methylgruppe, eine Ethylgruppe, eine Isopropylgruppe, eine Isobutylgruppe oder eine tert-Butylgruppe substituiert ist.

Auch Alkenyl- und Alkenylenrest sowie Alkylreste können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele für Alkenylreste sind Vinyl, 1-Propenyl, Allyl, Butenyl, 3-Methyl-2-butenyl, für Alkenylenreste Vinylen oder Propenylen, für Alkylreste Ethinyl, 1-Propinyl oder Propargyl.

Cycloalkylreste sind insbesondere Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclooctyl, Cyclononyl, Cyclodecyl, Cycloundecyl und Cyclododecyl, die aber auch durch beispielsweise durch (C_1-C_4) -Alkyl substituiert sein können. Als Beispiele für substituierte Cycloalkylreste seien 4-Methylcyclohexyl und 2,3-Dimethylcyclopentyl genannt. Analoges gilt für Cycloalkylenreste.

Die für R^{16} stehenden 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen und tricyclischen Reste werden formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms aus Bicyclen bzw. Tricyclen erhalten. Die zugrunde liegenden Bicyclen und Tricyclen können als Ringglieder nur Kohlenstoffatome enthalten, es kann sich also um Bicycloalkane oder Tricycloalkane handeln, sie können aber auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten, es kann sich also um Aza-, Oxa- und Thiabicyclo- und -tricycloalkane handeln. Sind Heteroatome enthalten, so sind bevorzugt ein oder zwei Heteroatome, insbesondere Stickstoff- oder Sauerstoffatome, enthalten. Die Heteroatome können beliebige Positionen im bi- bzw. tricyclischen Gerüst einnehmen, sie können sich in den Brücken oder im Falle von Stickstoffatomen auch an den Brückenköpfen befinden. Sowohl die Bicyclo- und Tricycloalkane als auch ihre Hetero-Analoga können vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppelbindungen

enthalten; bevorzugt enthalten sie eine oder zwei Doppelbindungen oder sind insbesondere vollständig gesättigt. Sowohl die Bicyclo- und Tricycloalkane als auch die Hetero-Analoga und sowohl die gesättigten als auch die ungesättigten Vertreter können unsubstituiert sein oder in beliebigen geeigneten Positionen durch eine oder mehrere Oxogruppen und/oder eine oder mehrere gleiche oder verschiedene (C_1 - C_4)-Alkylgruppen, zum Beispiel Methyl- oder Isopropylgruppen, bevorzugt Methylgruppen, substituiert sein. Die freie Bindung des bi- oder tricyclischen Restes kann sich in einer beliebigen Position des Moleküls befinden, der Rest kann also über ein Brückenkopffatom oder ein Atom in einer Brücke gebunden sein. Die freie Bindung kann sich auch in einer beliebigen stereochemischen Position befinden, beispielsweise in einer exo- oder einer endo-Position.

Beispiele für Grundkörper bicyclischer Ringsysteme, von denen sich ein bicyclischer Rest ableiten kann, sind das Norbornan (= Bicyclo[2.2.1]heptan), das Bicyclo[2.2.2]octan und das Bicyclo[3.2.1]octan, Beispiele für Heteroatome enthaltende Systeme, ungesättigte oder substituierte Systeme sind das 7-Azabicyclo[2.2.1]heptan, das Bicyclo[2.2.2]oct-5-en und der Campher (= 1,7,7-Trimethyl-2-oxobicyclo[2.2.1]heptan).

Beispiele für Systeme, von denen sich ein tricyclischer Rest ableiten kann, sind das Twistan (= Tricyclo[4.4.0.0^{3,8}]decan), das Adamantan (= Tricyclo[3.3.1.1^{3,7}]decan), das Noradamantan (= Tricyclo[3.3.1.0^{3,7}]nonan), das Tricyclo[2.2.1.0^{2,6}]heptan, das Tricyclo[5.3.2.0^{4,9}]dodecan, das Tricyclo[5.4.0.0^{2,9}]undecan oder das Tricyclo[5.5.1.0^{3,11}]tridecan.

Bevorzugt leiten sich für R^{16} stehende bicyclische oder tricyclische Reste von verbrückten Bicyclen bzw. Tricyclen ab, also von Systemen, in denen Ringe zwei oder mehr als zwei Atome gemeinsam haben. Bevorzugt sind weiterhin auch bicyclische oder tricyclische Reste mit 6 bis 18 Ringgliedern, besonders bevorzugt solche mit 7 bis 12 Ringgliedern.

Im einzelnen besonders bevorzugte bi- und tricyclische Reste sind der 2-Norbornylrest, sowohl derjenige mit der freien Bindung in der exo-Position als auch derjenige mit der freien Bindung in der endo-Position, der 2-Bicyclo[3.2.1]octylrest, der 1-Adamantylrest, der 2-Adamantylrest und der Noradamantylrest, zum Beispiel der 3-Noradamantylrest. Darüber hinaus bevorzugt sind der 1- und der 2-Adamantylrest.

(C_6 - C_{14})-Arylgruppen sind beispielsweise Phenyl, Naphthyl, Biphenyl, Anthryl oder Fluorenyl, wobei 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und insbesondere Phenyl bevorzugt sind. Arylreste, insbesondere Phenylreste, können ein- oder mehrfach, bevorzugt ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1 - C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Alkoxy, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Ethylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C_1 - C_4)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzoyloxy, (R^8O)₂P(O), (R^8O)₂P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Entsprechendes gilt beispielsweise für Reste wie Aralkyl oder Arylcarbonyl. Aralkylreste sind insbesondere Benzyl sowie 1- und 2-Naphthylmethyl, 2-, 3- und 4-Biphenylmethyl und 9-Fluorenylmethyl, die auch substituiert sein können. Substituierte Aralkylreste sind beispielsweise durch einen oder mehrere (C_1 - C_8)-Alkylreste, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkylreste, im Arylteil substituiertes Benzyl und Naphthylmethyl, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Methylbenzyl, 4-Isobutylbenzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Octylbenzyl, 3,5-Dimethylbenzyl, Pentamethylbenzyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-1-naphthylmethyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- und 8-Methyl-2-naphthylmethyl, durch einen oder mehrere (C_1 - C_8)-Alkoxyreste, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkoxyreste, im Arylteil substituiertes Benzyl und Naphthylmethyl, zum Beispiel 4-Methoxybenzyl, 4-Neopentylloxybenzyl, 3,5-Dimethoxybenzyl, 3,4-Methylendioxybenzyl, 2,3,4-Trimethoxybenzyl, weiter 2-, 3- und 4-Nitrobenzyl, Halobenzyl, zum Beispiel 2-, 3- und 4-Chlor- und 2-, 3-, und 4-Fluorbenzyl, 3,4-Dichlorbenzyl, Pentafluorbenzyl, Trifluormethylbenzyl, zum Beispiel 3- und 4-Trifluormethylbenzyl oder 3,5-Bis(trifluormethyl)benzyl. Substituierte Aralkylreste können aber auch unterschiedliche Substituenten aufweisen. Beispiele für Pyridyl sind 2-Pyridyl, 3-Pyridyl und 4-Pyridyl.

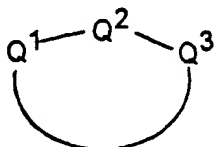
In monosubstituierten Phenylresten kann sich der Substituent in der 2-, der 3- oder der 4-Position befinden, wobei die 3- und die 4-Position bevorzugt sind. Ist Phenyl zweifach substituiert, können die Substituenten in 1,2-, 1,3- oder 1,4-Position zueinander stehen. Zweifach substituiertes Phenyl kann also in der 2,3-Position, der 2,4-Position, der 2,5-Position, der 2,6-Position, der 3,4-Position oder der 3,5-Position, bezogen auf die Verknüpfungstelle, substituiert sein. Bevorzugt sind in zweifach substituierten Phenylresten die beiden Substituenten in der 3-Position und der 4-Position, bezogen auf die Verknüpfungstelle, angeordnet. In dreifach substituierten Phenylresten können sich die Substituenten beispielsweise in der 2,3,4-Position, der 2,3,5-Position, der 2,4,5-Position, der 2,4,6-Position, der 2,3,6-Position oder der 3,4,5-Position befinden. Entsprechendes gilt für Phenylenreste, die zum Beispiel als 1,4-Phenylene oder als 1,3-Phenylene vorliegen können.

Phenylene-(C_1 - C_6)-alkyl ist insbesondere Phenylenmethyl (- C_6H_4 - CH_2 -) und Phenylenethyl, (C_1 - C_6)-Alkylen-phenyl insbesondere Methylenphenyl (- CH_2 - C_6H_4 -). Phenylene-(C_2 - C_6)-alkenyl ist insbesondere Phenylenethenyl und Phenylenpropenyl.

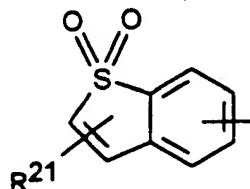
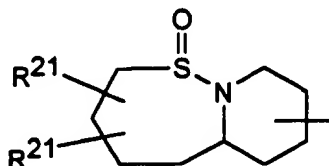
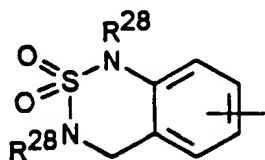
Heteroaryl steht für einen mono- oder polycyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 14 Ringgliedern, der 1 bis 5 Heteroatome als Ringglieder enthält. Beispiele für Heteroatome sind N, O und S. Sind mehrere Heteroatome enthalten, können diese gleich oder verschieden sein. Heteroarylreste können ebenfalls ein-, zwei- oder dreifach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1 - C_8)-Alkyl, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkyl, (C_1 - C_8)-Alkoxy, insbesondere (C_1 - C_4)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Methylendioxy, Ethylendioxy,

Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, (R⁸O)₂P(O), (R⁸O)₂P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Bevorzugt steht Heteroaryl für einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest, der 1, 2, 3, oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und der durch 1, 2, 3 oder 4, insbesondere 1 bis 3, gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkoxy, Fluor, Chlor, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann. Besonders bevorzugt steht Heteroaryl für einen mono- oder bicyclischen aromatischen Rest mit 5 bis 10 Ringgliedern, insbesondere einen 5- bis 6-gliedrigen monocyclischen aromatischen Rest, der 1, 2 oder 3, insbesondere 1 oder 2, gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe N, O und S enthält und durch 1 oder 2 gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Phenyl, Phenoxy, Benzyloxy und Benzyl substituiert sein kann.

Heterocyclische Ringe der Formel



die für die Gruppe R¹ stehen können, können im Ring vollständig gesättigt sein oder eine oder mehrere Doppelbindungen enthalten. Neben den Substituenten in den Gruppen Q¹ und Q³ können diese heterocyclischen Ringe noch einen oder mehrere weitere, gleiche oder verschiedene Reste R²¹ und/oder Halogenatome als Substituenten tragen. Die in der Definition von Q³ enthaltenen Bedeutungen -C(R²¹)(-)- und -N(-)- sind so zu verstehen, daß zwei der drei freien Bindungen des Kohlenstoffatoms bzw. des Stickstoffatoms zu den benachbarten Ringgliedern gerichtet sind und die dritte freie Bindung zur Gruppe A gerichtet ist, so daß in diesem Fall also der heterocyclische Ring über die Gruppe Q³ an die Gruppe A gebunden ist. Ist der heterocyclische Ring über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert, so liegt ein kondensiertes Ringsystem vor. Die Anellierung kann über die Gruppe Q³ und das benachbarte Kohlenstoffatom oder über zwei beliebige benachbarte Kohlenstoffatome erfolgen. Beispiele für derartige kondensierte Ringsysteme sind die Reste



die dann für die Gruppierung R¹-A in der Formel I stehen.

Heterocyclen, die für die in der Definition von R⁵ aufgeführten mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ringe stehen, können aromatisch oder teilweise oder vollständig gesättigt sein und können insbesondere an einem Stickstoffatom durch (C₁-C₇)-Alkyl, zum Beispiel Methyl oder Ethyl, Phenyl oder Phenyl-(C₁-C₄)-alkyl, zum Beispiel Benzyl, und/oder an einem oder mehreren Kohlenstoffatomen durch (C₁-C₄)-Alkyl, Halogen, Hydroxy, (C₁-C₄)-Alkoxy, zum Beispiel Methoxy, Phenyl-(C₁-C₄)-alkoxy, zum Beispiel Benzyloxy, oder Oxo substituiert sein.

Beispiele für Heterocyclen, die der Gruppe Heteroaryl oder dem mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring zugrunde liegen können, sind Pyrrol, Furan, Thiophen, Imidazol, Pyrazol, Oxazol, Isoxazol, Thiazol, Isothiazol, Tetrazol, Pyridin, Pyrazin, Pyrimidin, Indol, Isoindol, Indazol, Phthalazin, Chinolin, Isochinolin, Chinoxalin, Chinazolin, Cinnolin, β -Carbolin oder benzanellierte, cyclopenta-, cyclohexa- oder cyclohepta-anellierte Derivate dieser Heterocyclen. Stickstoffheterocyclen können auch als N-Oxide vorliegen.

Reste, die für Heteroaryl oder den Rest eines mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Rings stehen können, sind beispielsweise 2- oder 3-Pyrrolyl, Phenylpyrrolyl, zum Beispiel 4- oder 5-Phenyl-2-pyrrolyl, 2-Furyl, 2-Thienyl; 4-Imidazolyl, Methylimidazolyl, zum Beispiel 1-Methyl-2-, -4- oder -5-imidazolyl, 1,3-Thiazol-2-yl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl-N-oxid, 2-Pyrazinyl, 2-, 4- oder 5-Pyrimidinyl, 2-, 3- oder 5-Indolyl, substituiertes 2-Indolyl, zum Beispiel 1-Methyl-, 5-Methyl-, 5-Methoxy-, 5-Benzyloxy-, 5-Chlor- oder 4,5-Dimethyl-2-indolyl, 1-Benzyl-2- oder -3-indolyl, 4,5,6,7-Tetrahydro-2-indolyl, Cyclohepta[b]-5-pyrrolyl, 2-, 3- oder 4-Chinolyl, 1-, 3- oder 4-Isochinolyl, 1-Oxo-1,2-dihydro-3-isochinolyl, 2-Chinoxalyl, 2-Benzofuranyl, 2-Benzothieryl, 2-Benzoxazolyl oder Benzothiazolyl oder, als

Reste von teilhydrierten oder vollständig hydrierten heterocyclischen Ringen, beispielsweise auch Dihydropyridinyl, Pyrrolidinyl, zum Beispiel 2- oder 3-(N-Methylpyrrolidinyl), Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Tetrahydrothienyl, Benzodioxolanyl.

Für den Rest Het stehende heterocyclische Reste können an Kohlenstoffatomen und/oder Ring-Stickstoffatomen unsubstituiert oder einfach oder mehrfach, zum Beispiel zweifach, dreifach, vierfach oder fünffach, durch gleiche oder verschiedene Substituenten substituiert sein. Kohlenstoffatome können zum Beispiel durch (C₁-C₈)-Alkyl, insbesondere (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Trifluormethyl, Hydroxy, Oxo, Methylendioxy, Cyano, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Phenyl, Phenoxy, Benzyl, Benzyloxy, (R⁸O)₂P(O), (R⁸O)₂P(O)-O-, Tetrazolyl substituiert sein. Schwefelatome können zum Sulfoxid oder zum Sulfon oxidiert sein. Beispiele für den Rest Het sind 1-Pyrrolyl, 1-Imidazolyl, 1-Pyrazolyl, 1-Tetrazolyl, Dihydropyridin-1-yl, Tetrahydro-

pyridin-1-yl, 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 1-Piperazinyl, 4-substituiertes 1-Piperazinyl, 4-Morpholinyl, 4-Thiomorpholinyl, 1-Oxo-4-Thiomorpholinyl, 1,1-Dioxo-4-Thiomorpholinyl, Perhydroazepin-1-yl, 2,5-Dimethyl-1-pyrrolyl, 2,6-Dimethyl-1-piperidinyl, 3,3-Dimethyl-4-morpholinyl, 4-Isopropyl-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperazinyl, 4-Acetyl-1-piperazinyl, 4-Ethoxycarbonyl-1-piperazinyl.

Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod, insbesondere für Fluor oder Chlor.

Natürliche oder unnatürliche Aminosäuren können in allen stereochemischen Formen vorliegen, falls chiral, beispielsweise in der D- oder L-Form oder in Form einer Mischung von Stereoisomeren, zum Beispiel in Form eines Racemats. Bevorzugt sind α -Aminosäuren und β -Aminosäuren, besonders bevorzugt α -Aminosäuren. Als in Betracht kommende Aminosäuren seien beispielsweise genannt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974):

Aad, Abu, γ Abu, ABz, 2ABz, ϵ Aca, Ach, Acp, Adpd, Ahb, Aib, β Aib, Ala, β Ala, Δ Ala, Alg, All, Ama, Amt, Ape, Apm, Apr, Arg, Asn, Asp, Asu, Aze, Azi, Bai, Bph, Can, Cit, Cys, (Cys)₂, Cyta, Daad, Dab, Dadd, Dap, Dapm, Dasu, Djen, Dpa, Dtc, Fel, Gln, Glu, Gly, Guv, hAla, hArg, hCys, hGln, hGlu, His, hIle, hLeu, hLys, hMet, hPhe, hPro, hSer, hThr, hTrp, hTyr, Hyl, Hyp, 3Hyp, Ile, Ise, Iva, Kyn, Lant, Lcn, Leu, Lsg, Lys, β Lys, Δ Lys, Met, Mim, Min, nArg, Nie, Nva, Oly, Orn, Pan, Pec, Pen, Phe, Phg, Pic, Pro, Δ Pro, Pse, Pya, Pyr, Pza, Qin, Ros, Sar, Sec, Sem, Ser, Thi, β Thi, Thr, Thy, Thx, Tia, Tle, Tly, Trp, Trta, Tyr, Val, tert-Butylglycin (Tbg), Neopentylglycin (Npg), Cyclohexylglycin (Chg), Cyclohexylalanin (Cha), 2-Thienylalanin (Thia), 2,2-Diphenylaminoessigsäure, 2-(p-Tolyl)-2-phenylaminoessigsäure, 2-(p-Chlorphenyl)-aminoessigsäure.

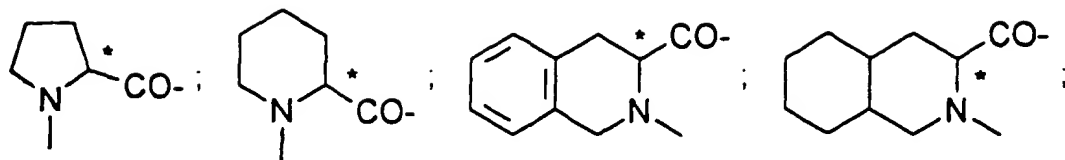
Der Rest einer Aminosäure, Iminosäure oder Azaaminosäure oder eines Dipeptids wird wie in der Peptidchemie üblich aus der entsprechenden Aminosäure, Iminosäure oder Azaaminosäure oder dem Dipeptid erhalten, indem von der N-terminalen Aminogruppe oder von der Iminogruppe formal ein Wasserstoffatom entfernt wird bzw. von der Carbonsäuregruppe formal die Hydroxygruppe entfernt wird. Unter Aminosäureseitenketten werden Seitenketten von natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren verstanden. Azaaminosäuren sind natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, in denen eine CH-Einheit durch ein Stickstoffatom ersetzt ist, zum Beispiel in α -Aminosäuren der Zentralbausteine



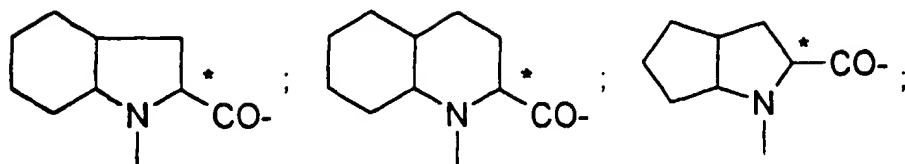
ersetzt ist

Als Rest einer Iminosäure kommen insbesondere Reste von Heterocyclen aus der folgenden Gruppe in Betracht: Pyrrolidin-2-carbonsäure; Piperidin-2-carbonsäure; 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin-3-carbonsäure; Decahydroisochinolin-3-carbonsäure; Octahydroindol-2-carbonsäure; Decahydrochinolin-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.2]octan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[2.2.1]heptan-3-carbonsäure; 2-Azabicyclo[3.1.0]hexan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.4]nonan-3-carbonsäure; 2-Azaspiro[4.5]decan-3-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.1]heptan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; Spiro(bicyclo[2.2.2]octan)-2,3-pyrrolidin-5-carbonsäure; 2-Azatricyclo[4.3.0.1^{6,9}]decan-3-carbonsäure; Decahydrocyclohepta[b]pyrrol-2-carbonsäure; Decahydrocycloocta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydrocyclopenta[c]pyrrol-2-carbonsäure; Octahydroisindol-1-carbonsäure; 2,3,3a,4,6a-Hexahydrocyclopenta[b]pyrrol-2-carbonsäure; 2,3,3a,4,5,7a-Hexahydroindol-2-carbonsäure; Tetrahydrothiazol-4-carbonsäure; Isoxazolidin-3-carbonsäure; Pyrazolidin-3-carbonsäure, Hydroxypyrrolidin-2-carbonsäure, die alle gegebenenfalls substituiert sein können (siehe folgende Formeln):

5

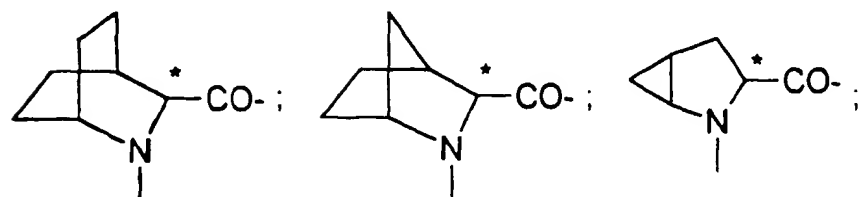


10



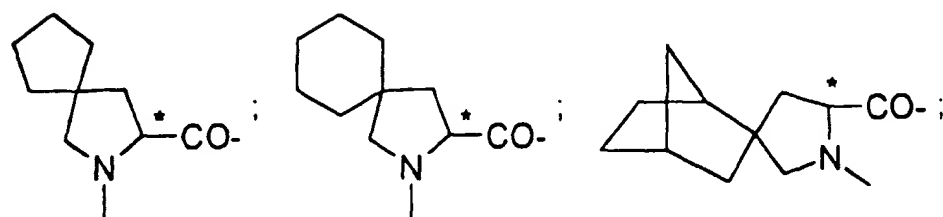
15

20



25

30



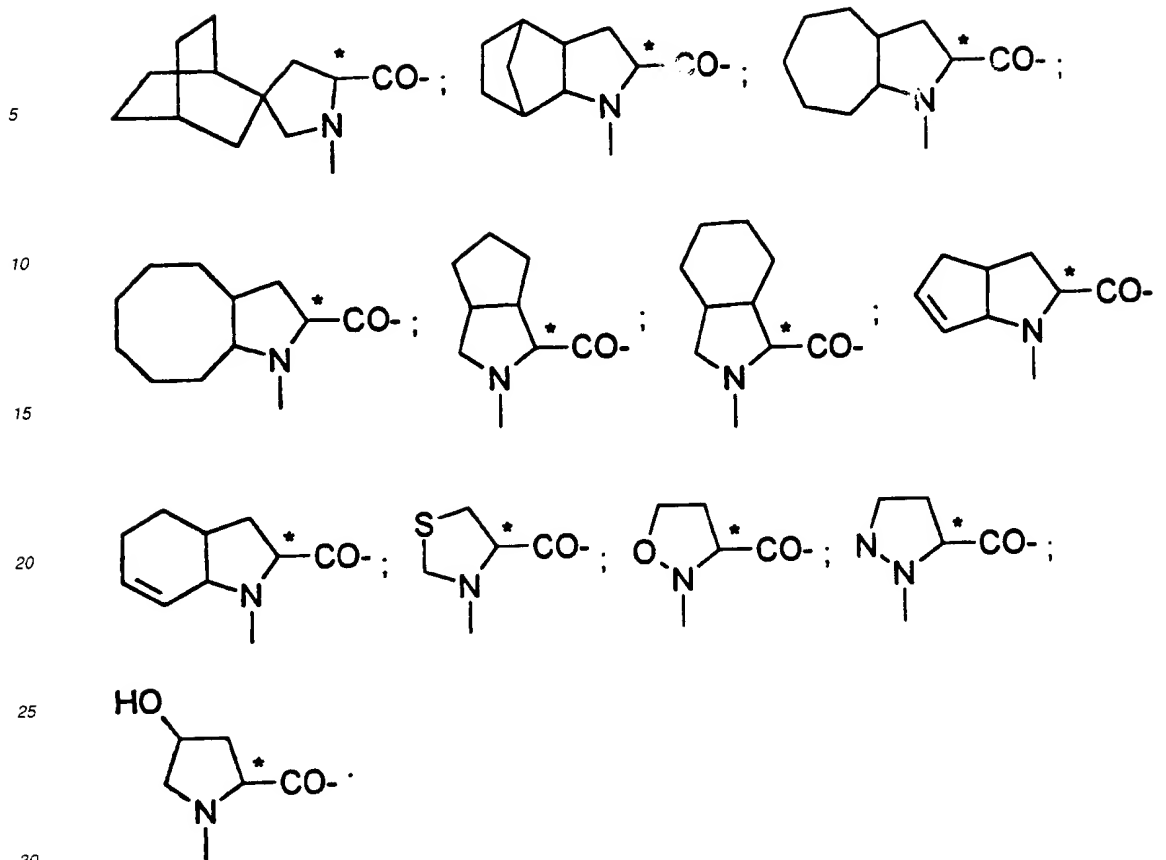
35

40

45

50

55



Die oben genannten Resten zugrundeliegenden Heterocyclen sind beispielsweise bekannt aus US-A-4,344,949; US-A 4,374,847; US-A 4,350,704; EP-A 29,488; EP-A 31,741; EP-A 46,953; EP-A 49,605; EP-A 49,658; EP-A 50,800; EP-A 51,020; EP-A 52,870; EP-A 79,022; EP-A 84,164; EP-A 89,637; EP-A 90,341; EP-A 90,362; EP-A 105,102; EP-A 109,020; EP-A 111,873; EP-A 271,865 und EP-A 344,682.

Dipeptide können als Bausteine natürliche oder unnatürliche Aminosäuren, Iminosäuren sowie Azaaminosäuren enthalten. Ferner können die natürlichen oder unnatürlichen Aminosäuren, Iminosäuren, Azaaminosäuren und Dipeptide auch als Ester bzw. Amide vorliegen, wie zum Beispiel als Methylester, Ethylester, Isopropylester, Isobutylester, tert-Butylester, Benzylester, unsubstituiertes Amid, Ethylamid, Semicarbazid oder ω -Amino-(C₂-C₈)-alkylamid.

Funktionelle Gruppen der Aminosäuren, Iminosäuren und Dipeptide können geschützt vorliegen. Geeignete Schutzgruppen wie zum Beispiel Urethanschutzgruppen, Carboxylschutzgruppen und Seitenkettenschutzgruppen sind bei Hubbuch, Kontakte (Merck) 1979, Nr. 3, Seiten 14 bis 23, und bei Büllesbach, Kontakte (Merck) 1980, Nr. 1, Seiten 23 bis 35, beschrieben. Insbesondere seien genannt: Alloc, Pyoc, Fmoc, Tcboc, Z, Boc, Ddz, Bpoc, Adoc, Msc, Moc, Z(NO₂), Z(Hal_n), Bobz, Iboc, Adpoc, Mboc, Acn, tert-Butyl, OBzl, ONbz, Ombzl, Bzl, Mob, Pic, Trt.

Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen der Formel I sind insbesondere pharmazeutisch verwendbare oder nicht-toxische Salze.

Solche Salze werden beispielsweise von Verbindungen der Formel I, welche saure Gruppen enthalten, zum Beispiel Carbonsäure- oder Sulfonsäure- oder Phosphonsäuregruppen, mit anorganischen Basen, zum Beispiel Alkali- oder Erdalkalimetallverbindungen oder Ammoniak, gebildet. Die Salze der Verbindungen der Formel I können also zum Beispiel Natrium-, Kalium-, Magnesium-, Calcium- oder Ammoniumsalze sein. Ebenso können Salze von Verbindungen der Formel I mit physiologisch verträglichen organischen Basen gebildet werden, zum Beispiel mit physiologisch verträglichen organischen Aminen wie Triethylamin, Ethanolamin oder Tris-(2-hydroxy-ethyl)-amin.

Verbindungen der Formel I, welche basische Gruppen enthalten, zum Beispiel eine Aminogruppe oder eine Guanidinogruppe, bilden mit anorganischen Säuren, wie zum Beispiel Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, und mit organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, wie zum Beispiel Essigsäure, Citronensäure, Benzoesäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Weinsäure, Methansulfonsäure oder p-Toluolsulfonsäure Salze.

Salze können aus den Verbindungen der Formel I nach üblichen, dem Fachmann bekannten Verfahren erhalten werden, beispielsweise durch Vereinigung mit einer organischen oder anorganischen Säure oder Base in einem Lösungsmittel oder Dispergiermittel, oder auch durch Anionenaustausch oder Kationenaustausch aus anderen Salzen.

Die Verbindungen der Formel I können in stereoisomeren Formen vorliegen. Enthalten die Verbindungen der Formel I ein oder mehrere Asymmetriezentren, so können diese unabhängig voneinander die S-Konfiguration oder die R-Konfiguration aufweisen. Zur Erfindung gehören alle möglichen Stereoisomeren, zum Beispiel Enantiomere und Diastereomere, und Mischungen von zwei oder mehr stereoisomeren Formen, zum Beispiel Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren, in allen Verhältnissen. Enantiomere sind also in enantiomerenreiner Form, sowohl als links- als auch als rechtsdrehende Antipoden, in Form von Racematen und in Form von Mischungen der beiden Enantiomeren in allen Verhältnissen Gegenstand der Erfindung. Bei Vorliegen einer cis/trans-Isomerie sind sowohl die cis-Form als auch die trans-Form und Mischungen dieser Formen Gegenstand der Erfindung.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können darüber hinaus bewegliche Wasserstoffatome enthalten, also in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen. Auch diese alle Tautomeren sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Die vorliegende Erfindung umfaßt weiterhin alle Solvate von Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Hydrate oder Addukte mit Alkoholen, sowie Derivate der Verbindungen der Formel I, zum Beispiel Ester, Pro-Drugs und Metabolite, die wie die Verbindungen der Formel I wirken.

Die einzelnen Strukturelemente in der Formel I haben bevorzugt die folgenden Bedeutungen.

W steht bevorzugt für $R^1-A-C(R^{13})$.

A steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl, Phenylenmethyl oder Phenylenethyl.

Y steht bevorzugt für eine Carbonylgruppe.

Z steht bevorzugt für $N(R^0)$.

B steht bevorzugt für Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen. Besonders bevorzugt steht B für einen zweiwertigen Methylenrest oder Ethylenrest (= 1,2-Ethylen) wobei jeder dieser Reste unsubstituiert oder substituiert sein kann und insbesondere substituiert ist. Ganz besonders bevorzugt steht B für einen substituierten oder unsubstituierten Methylenrest, insbesondere für einen substituierten Methylenrest. Ist ein für B stehender zweiwertiger Methylenrest oder Ethylenrest (= 1,2-Ethylen) substituiert, so ist er bevorzugt substituiert durch einen Rest aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl, (C_2-C_6) -Alkynyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, insbesondere (C_5-C_6) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, insbesondere (C_5-C_6) -Cycloalkyl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{10}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl, und ist er besonders bevorzugt substituiert durch (C_1-C_8) -Alkyl, also durch einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 oder 8 Kohlenstoffatomen.

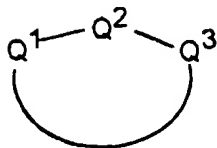
D steht bevorzugt für $C(R^2)(R^3)$.

E steht bevorzugt für $R^{10}CO$.

R steht bevorzugt für Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl.

R^0 steht bevorzugt für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, ganz besonders bevorzugt für im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_4) -alkyl, darüber hinaus bevorzugt für im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkyl. Speziell bevorzugt ist es, wenn R^0 für unsubstituiertes oder im Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl steht.

R^1 steht bevorzugt für einen der Reste $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann.

Besonders bevorzugt steht R¹ für einen der Reste -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano.

R² steht bevorzugt für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl.

R³ steht bevorzugt für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵, besonders bevorzugt für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, R¹¹NH, CON(CH₃)R⁴ oder CONHR⁴.

R⁴ steht bevorzugt für (C₁-C₈)-Alkyl, das gegebenenfalls wie in der Definition von R⁴ angegeben substituiert sein kann, besonders bevorzugt für (C₁-C₈)-Alkyl, das durch einen oder zwei der in der Definition von R⁴ angegebenen Reste substituiert ist;

R¹¹ steht bevorzugt für Wasserstoff, R^{12a}, R^{12a}-CO, H-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO, R^{12b}-CS oder R^{12a}-S(O)₂, besonders bevorzugt für Wasserstoff, R^{12a}, R^{12a}-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO, R^{12b}-CS oder R^{12a}-S(O)₂, insbesondere für einen Rest aus der Reihe Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R^{12c}CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, R⁹NHS(O)₂ und R¹⁵, wobei R^c für Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino, den Rest R¹⁵ oder den Rest R¹⁵-O- steht. Ganz besonders bevorzugt steht R¹¹ für R^{12a}, R^{12a}-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO, R^{12b}-CS oder R^{12a}-S(O)₂, darüber hinaus besonders bevorzugt für R^{12a}, R^{12a}-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO oder R^{12a}-S(O)₂.

R^{12a} steht bevorzugt für (C₁-C₁₀)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl oder den Rest R¹⁵.

R^{12b} steht bevorzugt für R^{12a}-NH.

R¹³ steht bevorzugt für Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, besonders bevorzugt für Wasserstoff oder insbesondere für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder Benzyl, wobei ein ganz besonders bevorzugter Alkylrest, für den R¹³ steht, der Methylrest ist.

R¹⁵ steht bevorzugt für R¹⁶-(C₁-C₃)-alkyl oder für R¹⁶, besonders bevorzugt für R¹⁶-(C₁)-alkyl oder R¹⁶. Darüber hinaus bevorzugt steht R¹⁵ dann, wenn R³ für COOR¹⁵ steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest oder den Bicyclo[3.2.1]octylrest, und steht R¹⁵ dann, wenn R³ für CONHR¹⁵ steht, für den exo-2-Norbornylrest, den endo-2-Norbornylrest, den 3-Noradamantylrest und insbesondere den 1-Adamantylrest, den 2-Adamantylrest, den 1-Adamantylmethylrest oder den 2-Adamantylmethylrest.

R¹⁶ steht bevorzugt für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann.

Het steht bevorzugt für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen, gesättigten monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus, der ein oder zwei gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und an Kohlenstoffatomen und an Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei an zusätzlichen Ring-Stickstoffatome gleiche oder verschiedene Reste R^h, R^hCO oder R^hO-CO als Substituenten stehen können. Besonders bevorzugt steht Het für

einen derartigen Heterocyclus, der kein zusätzliches Ring-Heteroatom enthält oder der ein zusätzliches Ring-Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, ganz besonders bevorzugt steht bei für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5-, 6- oder 7-gliedrigen, gesättigten monocyclischen Heterocyclus, der kein zusätzliches Ring-Heteroatom enthält oder der ein zusätzliches Ring-Heteroatom aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthält, wobei auch in diesen Fällen der Rest Het unsubstituiert sein kann oder an Kohlenstoffatomen und/oder an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen substituiert sein kann.

b, c und d stehen bevorzugt unabhängig voneinander für 1.

e, g und h stehen bevorzugt unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3.

Bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin gleichzeitig

W für $R^1-A-C(R^{13})$ oder $R^1-A-CH=C$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für $N(R^0)$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkylen, (C_3-C_{12}) -Cycloalkylen, (C_1-C_6) -Alkylen- (C_3-C_{12}) -cycloalkyl, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen-phenyl, (C_1-C_6) -Alkylen-phenyl- (C_1-C_6) -alkyl, Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkylen, (C_2-C_6) -Alkenylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3) -Alkylen-phenyl bedeutet;

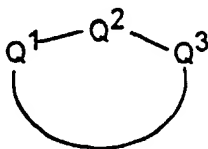
D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

R und R^0 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

R^1 einen der Reste $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltene Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ring-System in der Gruppe A anelliert sein kann;

- R²** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R³** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl-carbonyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;
- R⁴** Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R⁵ substituiert sein kann;
- R⁵** gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R⁶** für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R⁷** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;
- R⁸** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R⁹** Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁰** Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;
- R¹¹** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, R⁹NHS(O)₂ oder den Rest R¹⁵ bedeutet;
- R¹²** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino, den Rest R¹⁵ oder den Rest R¹⁵-O- bedeutet;
- R¹³** Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁵** für R¹⁶-(C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
- R¹⁶** für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise unge-

sättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;

- 5 R^{21} Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 10 R^{22} (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 15 R^{28} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- 20 b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können; e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze,

- 25 wobei, wenn gleichzeitig W für 4-Cyanophenyl-C(R¹³) steht, Y für eine Carbonylgruppe steht, Z für NR^{0a} steht, B für eine unsubstituierte Methylengruppe steht, R für R^a steht, b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen, dann nicht D für C(R^{2a})(R^{3a}) stehen kann, wobei

- 30 R^{0a} , R^a und R^{2a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen und
- R^{3a} für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl steht.

- 35 Besonders bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin gleichzeitig

W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest oder einen Methylphenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylphenyl, Methylphenylmethyl steht;

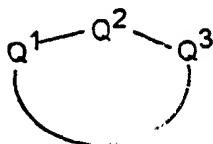
- 40 B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder Benzyl bedeutet;

- 45 R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -S(O)-N(R²¹)-R²⁸-, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸-, -O-C(O)-R²¹-, -O-C(O)-OR²²-, -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸-, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸-, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸-, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸-, -N(R²⁹)-C(O)-OR²²-, -N(R²⁸)-C(S)-R²¹-, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸-, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸-, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²²-, -N(R²⁸)-S(O)-R²²-, -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹-, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹-, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸-, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸-, -C(S)-R²¹-, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q^3 stehenden Gruppen $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R^2 für Wasserstoff oder (C_1-C_8) -Alkyl steht;

R^3 für (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$ und $CONHR^{15}$ steht;

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Ganz besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel I, worin W für $R^1-A-C(R^{13})$ und R^{13} für (C_1-C_6) -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I bilden solche, worin R^3 für gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, für $COOR^4$, für $R^{11}NH$ oder für $CONHR^4$ steht, wobei $-NHR^4$ für den Rest einer α -Aminosäure, für deren ω -Amino- (C_2-C_8) -alkylamid, für deren (C_1-C_8) -Alkylester, für deren (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylester oder für deren Derivat steht, in dem die Carbonsäuregruppe in die Gruppe Het-CO überführt ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze. Der für $-NHR^4$ stehende Rest einer α -Aminosäure wird formal durch Abstraktion eines Wasserstoffatoms von der Aminogruppe der Aminosäure erhalten. Speziell bevorzugt ist es in dieser Reihe, wenn R^3 für $CONHR^4$ steht, wobei $-NHR^4$ für den Rest der α -Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C_1-C_8) -Alkylester, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_4) -alkylester oder Het-CO-Derivat steht.

Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleichzeitig

W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für $N(R^0)$ steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylene-phenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für $C(R^2)(R^3)$ steht;

E für $R^{10}CO$ steht;

R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

R^1 für einen der Reste $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano steht;

R^2 für Wasserstoff steht;

R^3 für den Rest $CONHR^4$ steht;

R^4 für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch (C_1-C_8) -Alkoxycarbonyl, bevorzugt (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, und einen Rest aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch Het-CO und einen Rest aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Steht -NHR⁴ für einen (C₁-C₈)-Alkylester einer α -Aminosäure bzw. enthält R⁴ einen Alkoxycarbonylrest, so ist der Methyl-, Ethyl-, Isopropyl-, Isobutyl- oder tert-Butylester bevorzugt, steht -NHR⁴ für einen (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester einer α -Aminosäure, so ist der Benzylester bevorzugt.

Eine weitere Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I bilden solche, worin gleichzeitig

W für R¹-A-CH=C und darin A für einen Phenylrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für R¹-A-C(R¹³) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

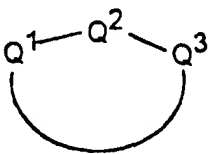
B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E R¹⁰CO bedeutet;

R Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -C(S)-R²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR⁴ steht, wobei R⁴ hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C₆-C₁₄)-Arylreste substituierten (C₁-C₈)-Alkylrest steht;

R¹⁵ für R¹⁶-(C₁-C₆)-Alkyl oder R¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann, und insbesondere R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c und d für 1 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Darüber hinaus bevorzugte Verbindungen der Formel I in dieser Reihe sind solche, worin gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für $N(R^0)$ steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für $C(R^2)(R^3)$ steht;

E für $R^{10}CO$ steht;

R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

R^1 für einen der Reste $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano steht;

R^2 für Wasserstoff steht;

R^3 für $CONHR^{15}$ oder $CONHR^4$ steht, wobei R^4 hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C_6-C_{10}) -Arylreste substituierten (C_1-C_6) -Alkylrest steht;

R^{10} für Hydroxy oder (C_1-C_8) -Alkoxy, bevorzugt (C_1-C_4) -Alkoxy, steht;

R^{13} für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_3-C_7) -Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

R^{15} für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Weiterhin bilden eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I solche, in denen gleichzeitig

W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für $N(R^0)$ steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;

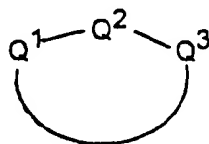
D für $C(R^2)(R^3)$ steht;

E für $R^{10}CO$ steht;

R für Wasserstoff oder (C_1-C_4) -Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

R^1 für einen der Reste $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q^3 stehenden Gruppen $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylendioxy, Ethylendioxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzoyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C₁-C₄)-Alkylrest, einen (C₂-C₄)-Alkenylrest, einen (C₂-C₄)-Alkylrest oder einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest steht, und insbesondere R³ für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Schließlich bilden eine Reihe speziell bevorzugter Verbindungen der Formel I solche Verbindungen, in denen gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;

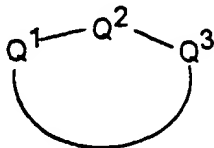
D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -C(S)-R²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für R¹¹NH steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;

h für 0 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

In dieser Reihe sind darüber hinaus bevorzugt solche Verbindungen der Formel I,

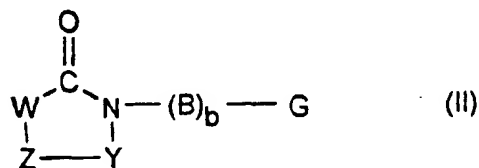
5 worin R^{11} für R^{12a} , $R^{12a}\text{-CO}$, $R^{12a}\text{-O-CO}$, $R^{12b}\text{-CO}$, $R^{12b}\text{-CS}$ oder $R^{12a}\text{-S}$ (2, insbesondere für R^{12a} , $R^{12a}\text{-CO}$, $R^{12a}\text{-O-CO}$, $R^{12b}\text{-CO}$ oder $R^{12a}\text{-S(O)}_2$, steht;
 R^{12a} für $(C_1\text{-}C_{10})\text{-Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_8)\text{-Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_8)\text{-Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_{12})\text{-Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_{12})\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_8\text{)-alkyl}$,
 gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{14})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{14})\text{-Aryl-(}C_1\text{-}C_8\text{)-alkyl}$,
 gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-($C_1\text{-}C_8$)-alkyl
 10 oder den Rest R^{15} steht;
 R^{12b} für $R^{12a}\text{-NH}$ steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

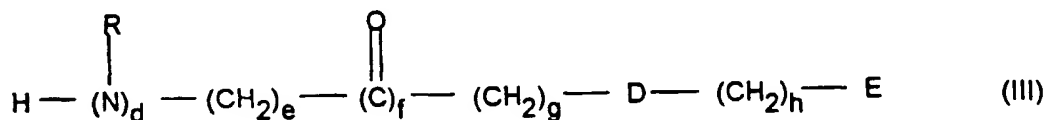
15 Ganz speziell bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin ein für die Gruppe B stehender substituierter Methylenrest oder substituierter Ethenrest als Substituenten einen Rest aus der Reihe $(C_1\text{-}C_8)\text{-Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_6)\text{-Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_6)\text{-Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_8)\text{-Cycloalkyl}$, insbesondere $(C_5\text{-}C_6)\text{-Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_8)\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, insbesondere $(C_5\text{-}C_6)\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls
 20 substituiertes Heteroaryl-($C_1\text{-}C_4$)-alkyl trägt, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze. Noch spezieller bevorzugte Verbindungen der Formel I sind solche, worin B für einen unsubstituierten Methylenrest steht oder für einen Methylenrest steht, der durch einen $(C_1\text{-}C_8)\text{-Alkylrest}$, insbesondere durch einen $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkylrest}$, substituiert ist, in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

25 Generell sind Verbindungen der Formel I bevorzugt, die an Chiralitätszentren, z. B. an dem für D stehenden chiralen Kohlenstoffatom und an dem Zentrum W im 5-Ring-Heterocyclus in der Formel I, eine einheitliche Konfiguration aufweisen.

Die Verbindungen der Formel I können beispielsweise hergestellt werden durch Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III,

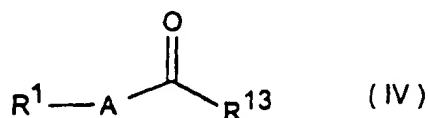


wobei W, Y, Z, B, D, E, R sowie b, d, e, f, g, und h wie oben angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkoxycarbonyl}$, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride oder Aktivester, oder Isocyanato steht.

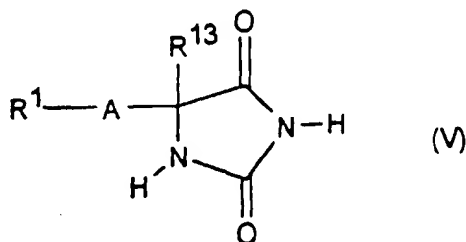
30 Zur Kondensation der Verbindungen der Formel II mit denen der Formel III verwendet man vorteilhafterweise die an sich bekannten Kupplungsmethoden der Peptidchemie (siehe zum Beispiel Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Band 15/1 und 15/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974). Dazu ist es in der Regel nötig, daß vorhandene, nicht reagierende Aminogruppen durch reversible Schutzgruppen während der Kondensation geschützt werden. Gleiches gilt für nicht an der Reaktion beteiligte Carboxylgruppen, die bevorzugt als $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkyl-}$, Benzyl- oder tert-Butylester vorliegen. Ein Aminogruppen-Schutz erübrigt sich, wenn die zu generierenden Aminogruppen noch als Nitro- oder Cyanogruppen vorliegen und erst nach der Kupplung zum Beispiel durch Hydrierung gebildet werden. Nach der Kupplung werden die vorhandenen Schutzgruppen in geeigneter Weise abgespalten. Beispielsweise können NO_2 -Gruppen (Guanidinoschutz), Benzylloxycarbonylgruppen und Benzylester abhydriert werden. Die Schutzgruppen vom

tert-Butyltyp werden sauer abgespalten, während der 9-Fluorenylmethoxycarbonylrest durch sekundäre Amine entfernt wird.

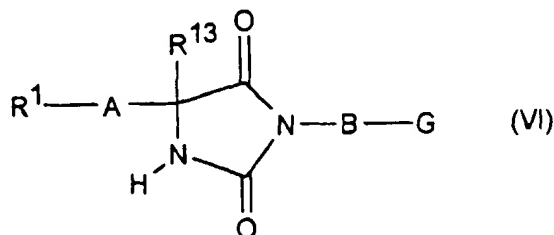
Verbindungen der Formel II, in der W für $R^1-A-C(R^{13})$, Y für eine Carbonylgruppe und Z für NR^0 steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man zunächst Verbindungen der Formel IV



in einer Bucherer-Reaktion zu Verbindungen der Formel V,



in der ebenso wie in der Formel IV R^1 , R^{13} und A wie oben angegeben definiert sind, umgesetzt (H. T. Bucherer, V. A. Lieb, J. Prakt. Chem. 141(1934), 5). Verbindungen der Formel VI,

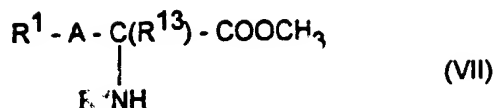


in der R^1 , R^{13} , A, B und G wie oben angegeben definiert sind, können dann erhalten werden, indem man die Verbindungen der Formel V beispielsweise zunächst mit einem alkylierenden Reagenz umgesetzt, das den Rest -B-G in das Molekül einführt. Die Umsetzung von Verbindungen der Formel VI mit einem zweiten Reagenz der Formel R^0-LG , in der R^0 die oben angegebenen Bedeutungen hat und LG eine nucleophil substituierbare Abgangsgruppe, zum Beispiel Halogen, insbesondere Chlor oder Brom, (C_1-C_4) -Alkoxy, gegebenenfalls substituiertes Phenoxy oder eine heterocyclische Abgangsgruppe wie zum Beispiel Imidazolyl, darstellt, führt zu den entsprechenden Verbindungen der Formel II. Diese Umsetzungen können analog bekannten, dem Fachmann geläufigen Methoden durchgeführt werden. Je nach dem Einzelfall kann es hierbei, wie bei allen Schritten in der Synthese der Verbindungen der Formel I, angebracht sein, funktionelle Gruppen die zu Nebenreaktionen oder unerwünschten Reaktionen führen könnten, durch eine dem Syntheseproblem angepaßte Schutzgruppenstrategie temporär zu blockieren, was dem Fachmann bekannt ist.

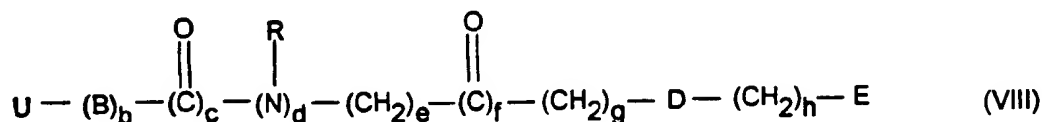
Steht W für $R^1-A-CH=C$, so kann dieses Strukturelement beispielsweise eingeführt werden, indem analog bekannten Methoden ein Aldehyd mit einem 5-Ring-Heterocyclus kondensiert wird, der eine Methylengruppe in der der Gruppe W entsprechenden Position enthält.

Verbindungen der Formel I, in denen der 5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für $R^1-A-C(R^{13})$ steht, können auch wie folgt erhalten werden:

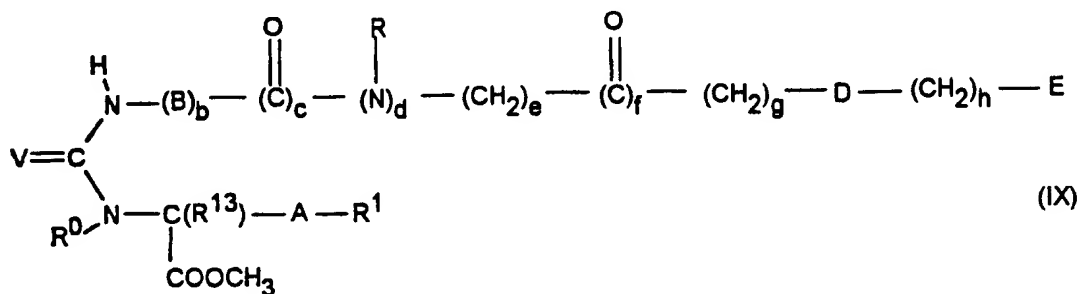
Durch Reaktion von α -Aminosäuren oder N-substituierten α -Aminosäuren oder bevorzugt deren Ester, zum Beispiel der Methyl-, Ethyl-, tert-Butyl- oder Benzylester, beispielsweise einer Verbindung der Formel VII,



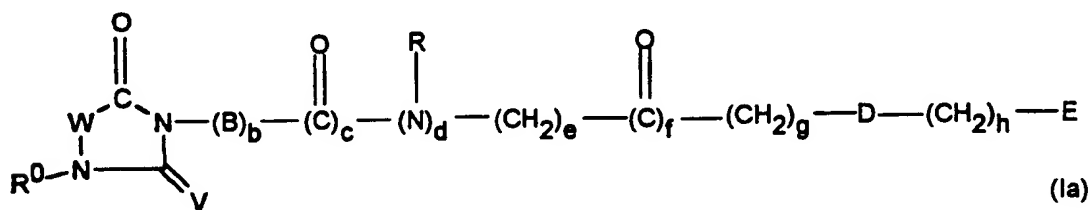
worin R^0 , R^1 , R^{13} und A wie oben angegeben definiert sind, mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat beispielsweise der Formel VIII,



worin B, D, E und R sowie b, c, d, e, f, g und h wie oben angegeben definiert sind und U für Isocyanato oder Isothiocyanato steht, erhält man Harnstoff- oder Thiohamstoffderivate, beispielsweise der Formel IX,



für die die oben angegebenen Definitionen gelten und in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, und die durch Erhitzen mit Säure unter Verseifung der Esterfunktionen zu Verbindungen der Formel Ia

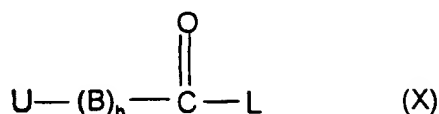


cyclisiert werden, in der V Sauerstoff oder Schwefel bedeutet, W für $\text{R}^1 - \text{A} - \text{C}(\text{R}^{13})$ steht und für die ansonsten die oben angegebenen Bedeutungen gelten. Die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IX zu den Verbindungen der Formel Ia kann auch durch Behandlung mit Basen in inerten Lösungsmittel durchgeführt werden, zum Beispiel durch Behandlung mit Natriumhydrid in einem aprotischen Lösungsmittel wie Dimethylformamid.

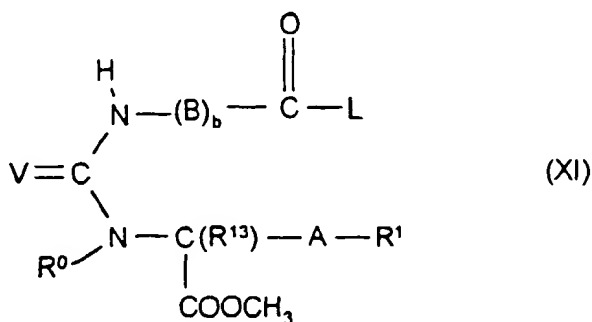
Während der Cyclisierung können Guanidinogruppen durch Schutzgruppen, zum Beispiel NO_2 , blockiert werden. Aminogruppen in der Seitenkette können in geschützter Form oder noch als NO_2 - oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

Verbindungen der Formel I, in denen der 5-Ring-Heterocyclus einen Dioxo- oder Thioxo-oxo-substituierten Imidazolidinring darstellt, in dem W für $\text{R}^1 - \text{A} - \text{C}(\text{R}^{13})$ und c für 1 steht, können auch erhalten werden, indem man eine Verbin-

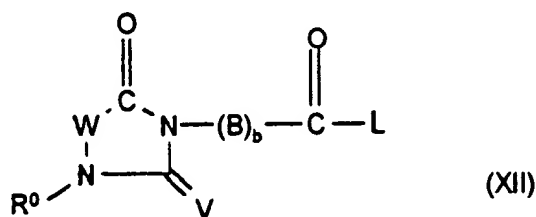
5 dung der Formel VII mit einem Isocyanat oder Isothiocyanat der Formel X



umsetzt, in der B, U und b wie oben für die Formel VIII angegeben definiert sind und L eine Alkoxygruppe, zum Beispiel eine (C₁-C₄)-Alkoxygruppe wie Methoxy, Ethoxy oder tert-Butoxy, eine (C₆-C₁₄)-Aryloxygruppe, zum Beispiel Phenoxy, oder eine (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkoxygruppe, zum Beispiel Benzyloxy, bedeutet. Dabei wird eine Verbindung der Formel XI

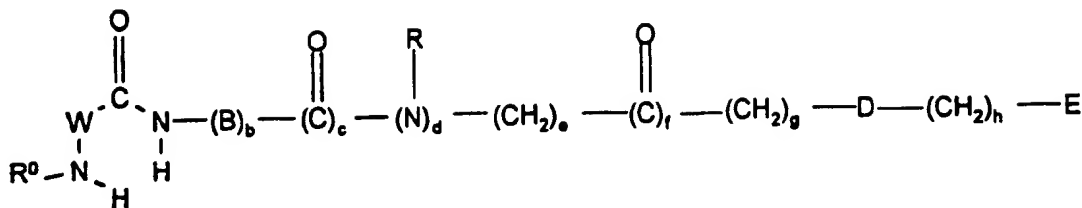


erhalten, in der A, B, V, L, R⁰, R¹, R¹³ und b wie oben für die Formeln IX und X angegeben definiert sind, die dann unter dem Einfluß einer Säure oder einer Base, wie oben für die Cyclisierung der Verbindungen der Formel IX beschrieben, zu einer Verbindung der Formel XII,



in der B, L, V, W, R⁰ und b wie oben für die Formeln Ia und X angegeben definiert sind, cyclisiert wird. Aus der Verbindung der Formel XII wird dann durch Hydrolyse der Gruppe CO-L zur Carbonsäure COOH und nachfolgende Kupplung mit einer Verbindung der Formel III, wie oben für die Kupplung der Verbindungen der Formeln II und III beschrieben, eine Verbindung der Formel Ia erhalten. Auch hier können während der Cyclisierung funktionelle Gruppen in geschützter Form vorliegen oder in Form von Vorstufen vorliegen, zum Beispiel Guanidinogruppen durch NO₂ blockiert werden oder Aminogruppen in geschützter Form oder noch als NO₂- oder Cyanofunktion vorliegen, die später zur Aminogruppe reduziert oder im Falle der Cyanogruppe auch in die Formamidinogruppe umgewandelt werden kann.

Eine weitere Methode zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ia ist beispielsweise die Umsetzung von Verbindungen der Formel XIII,



(XIII)

in der W für R¹-A-C(R¹³) steht und für die ansonsten die oben angegebenen Definitionen gelten, mit Phosgen, Thiophosgen oder entsprechenden Äquivalenten (analog S. Goldschmidt und M. Wick, Liebigs Ann. Chem. 575(1952), 217-231 und C. Tropp, Chem. Ber. 61 (1928), 1431-1439).

Eine Überführung einer Aminofunktion in eine Guanidinofunktion kann mit folgenden Reagenzien durchgeführt werden:

1. O-Methylisoharnstoff (S. Weiss und H. Krommer, Chemiker Zeitung 98 (1974), 617-618)
2. S-Methylisothioharnstoff (R.F. Borne, M.L. Forrester und I.W. Waters, J. Med. Chem. 20 (1977), 771-776)
3. Nitro-S-methylisothioharnstoff (L.S. Hafner und R.E. Evans, J. Org. Chem. 24 (1959)57)
4. Formamidinosulfonsäure (K. Kim, Y.-T. Lin und H.S. Mosher, Tetrah. Lett. 29 (1988), 3183-3186)
5. 3,5-Dimethyl-1-pyrazolyl-formamidinium-nitrat (F.L. Scott, D.G. O'Donovan und J. Reilly, J. Amer. Chem. Soc. 75 (1953), 4053-4054)
6. N,N'-Di-tert-butyloxycarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (R. J. Bergeron und J. S. McManis, J. Org. Chem. 52(1987), 1700-1703)
7. N-Alkoxy-carbonyl-, N,N'-Dialkoxy-carbonyl-, N-Alkylcarbonyl- und N,N'-dialkylcarbonyl-S-methyl-isothioharnstoff (H. Wollweber, H. Kölling, E. Niemers, A. Widdig, P. Andrews, H.-P. Schulz und H. Thomas, Arzneim. Forsch./Drug Res. 34 (1984), 531-542).

Hinsichtlich der Herstellung der Verbindungen der Formel I wird weiterhin Bezug genommen auf die Angaben zum Aufbau des Molekülgerüsts, die in der WO-A-95/14008, in der deutschen Patentanmeldung 19515177.1 und in der ihr entsprechenden WO-A-96/33976, und in der deutschen Patentanmeldung 19635522.2 und den ihr entsprechenden Patentanmeldungen, zum Beispiel der europäischen Patentanmeldung 97103712.2 und der US-Patentanmeldung 08/821253, enthalten sind und die Bestandteil der vorliegenden Offenbarung sind.

Zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S-R²¹ steht, kann von den entsprechenden Verbindungen der Formel IV ausgegangen werden, in der R¹ für -S-R²¹ steht. Setzt man in die Bucherer-Reaktion Verbindungen der Formel IV ein, in der R¹ für eine geschützte SH-Gruppe steht, so gelangt man nach der Abspaltung der Schutzgruppe zu Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -SH steht. Diese Verbindungen können wiederum durch Einführung des Restes R²¹ in Verbindungen der Formel I überführt werden, in der R¹ für -S-R²¹ (mit anderen Bedeutungen von R²¹ als Wasserstoff) steht, oder auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen der Formel I dienen, in denen das an die Gruppe A gebundene Atom des Restes R²¹ ein Schwefelatom ist.

Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S(O)₂-R²¹ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S-R²¹ steht, gemäß literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 1058 ff.) zu den Sulfonen oxidiert, d. h. zu den Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S(O)₂-R²¹ steht. Entsprechend können Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S-R²¹ steht, unter geeigneten, dem Fachmann geläufigen Reaktionsbedingungen gemäß an sich bekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 702 ff.) zu den Sulfoxiden oxidiert werden, d. h. zu den Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S(O)-R²¹ steht. Falls erforderlich, werden bei den Oxidationen zu den Sulfoxiden oder zu den Sulfonen oxidationsempfindliche Gruppen im Molekül vor der Durchführung der Oxidation durch geeignete Schutzgruppen geschützt.

Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S(O)₂-OR²¹ oder -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -SH steht, gemäß literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 1058 ff.) für die Herstellung von Sulfonsäurederivaten zu Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -S(O)₂-OH steht, oxidiert. Aus diesen Sulfonsäuren können dann direkt oder über entsprechende Sulfonsäurehalogenide durch Veresterung oder Knüpfung einer Amidbindung die Verbindungen der Formel I erhalten werden, in der R¹ für -S(O)₂-OR²¹ oder -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸.

steht.

Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S(O)-OR^{21}$ oder $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-SH$ steht, in die entsprechenden Sulfide überführt, d. h. in die Salze, in denen R^1 für $-S^-$ steht und das Gegenion zum Beispiel ein Alkalimetallion oder ein Erdalkalimetallion ist, und diese Salze anschließend zum Beispiel mit meta-Chlorperbenzoesäure zu den Sulfinsäuren oxidiert, d. h. zu den Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S(O)-OH$ steht (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E11/1, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985, S. 618 f.). Aus den Sulfinsäuren können nach an sich bekannten Verfahren die entsprechenden Sulfinsäureester und Sulfinsäureamide hergestellt werden, d. h. die Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S(O)-OR^{21}$ oder $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ steht.

Falls erforderlich, werden auch bei der Herstellung von Sulfonsäurederivaten und Sulfinsäurederivaten durch eine Oxidation oxidationsempfindliche Gruppen im Molekül vor der Durchführung der Oxidation durch geeignete Schutzgruppen geschützt.

Außer den erwähnten Methoden können zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$ oder $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$ steht, generell auch andere in der Literatur beschriebene Verfahren zu Herstellung solcher Verbindungstypen Anwendung finden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, Bd. E11/1, 1985, S. 618 ff. oder Bd. E11/2, 1985, S. 1055 ff.).

Verbindungen der Formel I, in der R^1 für weitere schwefelhaltige Gruppen steht, zum Beispiel für $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, können nach an sich bekannten, in der Literatur beschriebenen Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E11/1 und E11/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1985) aus geeigneten Vorstufen aufgebaut werden, wobei die Anpassung der gewählten Synthesemethode an das jeweilige Zielmolekül dem Fachmann kein Probleme bereitet. Dies gilt auch für weitere Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S-R^{21}$ steht.

Letzteres gilt auch für die Herstellung der Verbindungen der Formel I, in der R^1 für einen der in der Definition von R^1 aufgeführten phosphorhaltigen Reste steht, zum Beispiel ein Phosphonsäure-Derivat oder ein Phosphorsäure-Derivat. Diese Verbindungen können analog literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. E1 und E2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1982) für die Herstellung solcher Verbindungen aus geeigneten Vorstufen aufgebaut werden.

Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{28})-C(O)-NH-R^{28}$ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man die entsprechenden Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-NH-R^{28}$ steht, mit Isocyanaten der Formel $O=C=N-R^{28}$ gemäß literaturbekannten Verfahren umsetzt (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 132). Analog können Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{28})-C(S)-NH-R^{28}$ steht, hergestellt werden, indem man zum Beispiel die entsprechenden Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-NHR^{28}$ steht, mit Isothiocyanaten der Formel $S=C=N-R^{28}$ umsetzt. Generell können zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ oder $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ steht, literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Harnstoffen bzw. Thioharnstoffen Anwendung finden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952).

Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-NHR^{29}$ steht, mit Chlorkohlensäureestern der Formel $Cl-C(O)-OR^{22}$ gemäß literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 138) umsetzt. Generell können auch andere literaturbekannte Methoden zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$ steht, Anwendung finden (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952). Analog können Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$ steht, hergestellt werden.

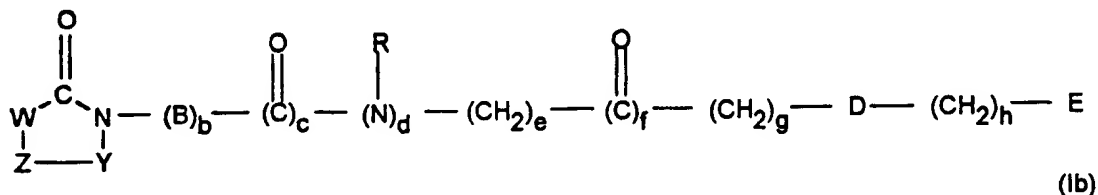
Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-O-C(O)-NH-R^{28}$ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-OH$ steht, mit Isocyanaten der Formel $O=C=N-R^{28}$ gemäß literaturbekannten Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 141) umsetzt. Analog können Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-S-C(O)-NH-R^{28}$ steht, beispielsweise hergestellt werden, indem man Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-SH$ steht, mit Isocyanaten der Formel $O=C=N-R^{28}$ umsetzt. Analog können Isothiocyanate der Formel $S=C=N-R^{28}$ umgesetzt werden. Generell können zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ oder $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$ steht, literaturbekannte Methoden zur Herstellung solcher Kohlensäurederivate Anwendung finden, beispielsweise Umsetzungen mit Carbamidsäurehalogeniden.

Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-O-C(O)-R^{21}$ steht, können beispielsweise hergestellt werden, indem Verbindungen der Formel I, in der R^1 für $-OH$ steht, nach an sich bekannten, in der Literatur beschriebenen Verfahren (vgl. Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Bd. VIII, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1952, S. 508 ff.) umgesetzt,

beispielsweise mit reaktiven Carbonsäurederivaten. Entsprechend können beispielsweise Verbindungen der Formel I, in der R¹ für C(O)-OR²² steht, aus Verbindungen der Formel I, in der R¹ für -OH steht, mit geeigneten Kohlensäurederivaten zum Beispiel Chlorkohlensäureestern erhalten werden.

Gemäß den vorstehenden Ausführungen können die Verbindungen der Formel I, in der die Reste W, Z, Y, B, R, D, E und b, c, d, e, f, g, und h die eingangs angegebenen Bedeutungen haben, auch als Zwischenprodukte für die Herstellung anderer Verbindungen, insbesondere weiterer Arzneimittelwirkstoffe, eingesetzt werden, die aus den Verbindungen der Formel I beispielsweise durch Abwandlung oder Einführung von Resten oder funktionellen Gruppen erhältlich sind.

Die Verbindungen der Formel I, in der die Reste W, Z, Y, B, R, D, E und b, c, d, e, f, g, und h die eingangs angegebenen Bedeutungen haben, sind Antagonisten des Adhäsionsrezeptors VLA-4 und/oder Inhibitoren der Leukozytenadhäsion. Dies gilt in gleichem Maße auch für die bereits in der WO-A-96/33976 beschriebenen Verbindungen, die nach der eingangs angegebenen Definition derjenigen Verbindungen, die per se in der vorliegenden Anmeldung beansprucht werden, ausgeschlossen sind, für die aber in der WO-A-96/33976 keine pharmakologische Wirkung oder pharmazeutische Verwendung beschrieben ist. Die folgenden Ausführungen zur pharmakologischen Wirkung und pharmazeutischen Verwendung gelten auch für die letztgenannten Verbindungen. Zur Herstellung der letztgenannten Verbindungen wird auf die WO-A-96/33976 bzw. die deutsche Patentanmeldung 19515177.1 verwiesen, deren Inhalt insofern Bestandteil der vorliegenden Offenbarung ist. Hinsichtlich der Verwendung von Verbindungen und hinsichtlich pharmazeutischer Zubereitungen betrifft die vorliegende Erfindung damit zum einen die Verbindungen der Formel I, in der die Reste W, Z, Y, B, R, D, E und b, c, d, e, f, g, und h die eingangs angegebenen Bedeutungen haben, zum aber ebenso die nach der eingangs angegebenen Definition der beanspruchten Verbindungen ausgeschlossenen, in der WO-A-96/33976 beschriebenen Verbindungen. Hinsichtlich der im folgenden beschriebenen Verwendung und pharmazeutischer Zubereitung sind also Gegenstand der vorliegenden Erfindung Verbindungen der Formel Ib,



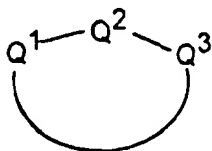
worin

- W für R¹-A-C(R¹³) oder R¹-A-CH=C steht;
 Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
 Z für N(R⁰), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
 A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkylen, (C₃-C₁₂)-Cycloalkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, Phenylen-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;
 B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkylen, (C₂-C₆)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-phenyl bedeutet, wobei der zweiwertige (C₁-C₆)-Alkylen-Rest unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;
 D für C(R²)(R³), N(R³) oder CH-C(R³) steht;
 E Tetrazolyl, (R⁸O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;
 R Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
 R⁰ für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gege-

benenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)alkyl, CHO, (C₁-C₈)-Alkyl-CO, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-CO, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-CO, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)Aryl-CO, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl-CO, (C₁-C₈)-Alkyl-S(O)_n, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-S(O)_n, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Bicycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-S(O)_n, (C₆-C₁₂)-Tricycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)_n, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)_n oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl-S(O)_n steht, wobei n für 1 oder 2 steht;

R¹ einen der Reste -S-R²¹, -S-S-R²¹, -S(O)-R²², -S(O)₂-R²², -S-OR²¹, -S(O)-OR²¹, -S(O)₂-OR²¹, -S-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(O)-R²¹, -S-C(O)-OR²², -S-C(S)-SR²², -S-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(S)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-OR²¹, -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂, -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-SR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)₂, -N(R²⁸)-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-OR²¹, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-P(O)(R²²)₂, -P(O)(OR²¹)₂, -P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -P(O)(R²²)-OR²¹, -P(O)(R²²)-N(R²¹)-R²⁸, -P(O)(R²²)₂, -C(S)-R²¹, -C(S)-SR²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸.

Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenylcarbonyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl-amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₉-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, Het-CO, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R⁵ substituiert sein kann;

- 5 R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6 oder einen Rest R^6CO - bedeutet, wobei das Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- 10 R^6 für R^7R^8N , R^7O oder R^7S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- 15 R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy carbonyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, bedeutet;
- 20 R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- 25 R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{10} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;
- 30 R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , $R^{12a}CO$, $H-CO$, $R^{12a}O-CO$, $R^{12b}CO$, $R^{12b}CS$, $R^{12a}S(O)_2$ oder $R^{12b}S(O)_2$ steht;
- R^{12a} (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} bedeutet;
- R^{12b} Amino, Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino oder $R^{12a}NH$ bedeutet;
- 35 R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet;
- R^{15} für $R^{16}(C_1-C_6)$ -alkyl oder für R^{16} steht;
- 40 R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{21} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 45 R^{22} (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- 50 R^{28} für einen der Reste R^{21} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} , $R^{21}N(R^{21})$, $R^{21}C(O)-$, $R^{22}O-C(O)-$, $R^{21}N(R^{21})-C(O)-$ oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- 55 **Het** für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der aromatisch oder teilweise ungesättigt oder gesättigt sein kann und der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stick-

stoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gleiche oder verschiedene Reste R^h , R^hCO oder R^hO-CO als Substituenten stehen können und R^h für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Alle obigen Erläuterungen zu den Verbindungen der Formel I, zum Beispiel hinsichtlich Alkylresten, Arylresten, usw. gelten für die Verbindungen der Formel Ib entsprechend. Auch hier werden alle Stereoisomeren umfaßt. Ebenso gelten alle oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen und bevorzugten Verbindungen ausdrücklich auch hier für die Verbindungen der Formel Ib entsprechend. Hinsichtlich der Verwendung und der pharmazeutischen Zubereitungen sind bevorzugte Verbindungen der Formel Ib zum Beispiel also wiederum solche Verbindungen, worin

W für $R^1-A-C(R^{13})$ oder $R^1-A-CH=C$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für $N(R^0)$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkylen, (C_3-C_{12}) -Cycloalkylen, (C_1-C_6) -Alkylen- (C_3-C_{12}) -cycloalkyl, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_6) -alkyl, (C_1-C_6) -Alkylen-phenyl, (C_1-C_6) -Alkylen-phenyl- (C_1-C_6) -alkyl, Phenylen- (C_2-C_6) -alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C_1-C_6) -Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C_1-C_6) -Alkylen, (C_2-C_6) -Alkenylen, Phenylen, Phenylen- (C_1-C_3) -alkyl, (C_1-C_3) -Alkylen-phenyl bedeutet;

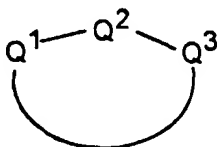
D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

R und R^0 unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

R^1 einen der Reste $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$.

Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₂-C₈)-Alkenyl-carbonyl, (C₂-C₈)-Alkynylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R⁵ substituiert sein kann;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

R⁸ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;

R⁹ Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R¹⁰ Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, R¹²CO, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-S(O)₂, (C₁-C₁₈)-Alkyl-S(O)₂, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, R⁹NHS(O)₂ oder den Rest R¹⁵ bedeutet;

R¹² Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino, den Rest R¹⁵ oder den Rest R¹⁵-O- bedeutet;

- R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{15} für R^{16} - (C_1-C_6) -alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{21} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{22} (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{28} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

Die Verbindungen der Formel Ib gemäß der vorstehenden Definition haben die Fähigkeit, den VLA-4-Adhäsionsrezeptor zu inhibieren und Zell-Zell- und Zell-Matrix-Interaktionsprozesse zu inhibieren, bei denen Wechselwirkungen zwischen VLA-4 mit seinen Liganden eine Rolle spielen. Die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel Ib kann beispielsweise in einem Assay nachgewiesen werden, in dem die Bindung von Zellen, die den VLA-4-Rezeptor aufweisen, zum Beispiel von Leukozyten, an Liganden dieses Rezeptors gemessen wird, zum Beispiel an VCAM-1, das dafür vorteilhafterweise auch gentechnisch hergestellt werden kann. Einzelheiten eines solchen Assay sind weiter unten beschrieben. Insbesondere vermögen die Verbindungen der Formel Ib die Adhäsion und die Migration von Leukozyten zu inhibieren, etwa die Anheftung von Leukozyten an endotheliale Zellen, die - wie oben erläutert - über den VCAM-1/VLA-4-Adhäsionsmechanismus gesteuert wird.

Die Verbindungen der Formel Ib und ihre physiologisch verträglichen Salze eignen sich daher zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die auf der Wechselwirkung zwischen dem VLA-4-Rezeptor und seinen Liganden beruhen oder durch eine Hemmung dieser Wechselwirkung beeinflusst werden können, und insbesondere eignen sie sich für die Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten, die zumindest teilweise durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder damit verbunden sind, und zu deren Vorbeugung, Linderung oder Heilung die Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten verringert werden soll. Sie können somit zum Beispiel bei entzündlichen Erscheinungen unterschiedlichster Ursache als Entzündungshemmer eingesetzt werden. Anwendung finden die Verbindungen der Formel Ib gemäß der vorliegenden Erfindung beispielsweise zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease (ulcerativen Colitis), des systemischen Lupus erythematosus oder zur Behandlung oder Prophylaxe von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, wie zum Beispiel der multiplen Sklerose, zur Behandlung oder Prophylaxe von Asthma oder von Allergien, z. B. Allergien vom verzögerten Typ (Typ IV-Allergie), weiterhin zur Behandlung oder Prophylaxe von kardiovaskulären Erkrankungen, der Arteriosklerose, von Restenosen, zur Behandlung oder Prophylaxe von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung bei verschiedenen Malignitäten, zur Therapie der Malaria, sowie von weiteren Krankheiten, bei denen eine Blockierung des Integrins VLA-4 und/oder eine Beeinflussung der Leukozytenaktivität zur Vorbeugung, Linderung oder Heilung angebracht erscheint. Die Verbindungen der Formel Ib und ihre Salze können weiterhin für diagnostische Zwecke, zum Beispiel bei in vitro-Diagnosen, und als Hilfsmittel in biochemischen Untersuchungen eingesetzt werden, bei denen eine VLA-4-Blockierung oder eine Beeinflussung von Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen angestrebt wird.

Die Verbindungen der Formel Ib und ihre physiologisch verträglichen Salze können erfindungsgemäß am Tier,

bevorzugt am Säugetier, und insbesondere am Menschen als Arzneimittel zur Therapie oder Prophylaxe verabreicht werden. Sie können für sich allein, in Mischungen untereinander oder in Form von pharmazeutischen Zubereitungen verabreicht werden, die eine enterale oder parenterale Anwendung gestatten und die als aktiven Bestandteil eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten. Die pharmazeutischen Zubereitungen enthalten normalerweise etwa 0,5 bis 90 Gew.-% der therapeutisch wirksamen Verbindungen der Formel Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind die Verbindungen der Formel Ib und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze zur Verwendung als Arzneimittel, die Verwendung der Verbindungen der Formel Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze zur Herstellung von Arzneimitteln zur Hemmung der Adhäsion und/oder Migration von Leukozyten oder zur Hemmung des VLA-4-Rezeptors, also von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen, insbesondere zur Herstellung von Arzneimitteln zur Entzündungshemmung, sowie die Verwendung der Verbindungen der Formel Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze bei der Behandlung und Prophylaxe derartiger Krankheiten. Weiterhin sind Gegenstand der vorliegenden Erfindung pharmazeutische Zubereitungen, die eine wirksame Dosis mindestens einer Verbindung der Formel Ib und/oder ihrer physiologisch verträglichen Salze neben üblichen pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthalten.

Die Arzneimittel können oral, zum Beispiel in Form von Pillen, Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Granulaten, Hart- und Weichgelatine kapseln, Lösungen, Sirupen, Emulsionen oder Suspensionen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch rektal, zum Beispiel in Form von Suppositorien, oder parenteral, zum Beispiel in Form von Injektions- oder Infusionslösungen, Mikrokapseln oder Rods, oder perkutan, zum Beispiel in Form von Salben oder Tinkturen, oder auf anderem Wege, zum Beispiel in Form von Nasalsprays oder Aerosolmischungen, erfolgen.

Die Herstellung der erfindungsgemäß einzusetzenden pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in an sich bekannter Weise, wobei neben der oder den Verbindungen der Formel Ib und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen pharmazeutisch inerte anorganische oder organische Trägerstoffe verwendet werden. Für die Herstellung von Pillen, Tabletten, Dragees und Hartgelatine kapseln kann man zum Beispiel Lactose, Maisstärke oder Derivate davon, Talk, Stearinsäure oder deren Salze etc. verwenden. Trägerstoffe für Weichgelatine kapseln und Suppositorien sind zum Beispiel Fette, Wachse, halbfeste und flüssige Polyole, natürliche oder gehärtete Öle etc. Als Trägerstoffe für die Herstellung von Lösungen, zum Beispiel Injektionslösungen, oder von Emulsionen oder Sirupen eignen sich zum Beispiel Wasser, Alkohole, Glycerin, Polyole, Saccharose, Invertzucker, Glukose, pflanzliche Öle etc. Als Trägerstoffe für Mikrokapseln, Implantate oder Rods eignen sich zum Beispiel Mischpolymerisate aus Glykolsäure und Milchsäure.

Die pharmazeutischen Zubereitungen können neben den Wirk- und Trägerstoffen noch Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Füllstoffe, Spreng-, Binde-, Gleit-, Netz-, Stabilisierungs-, Emulgier-, Konservierungs-, Süß-, Färb-, Geschmacks- oder Aromatisierungs-, Dickungs-, Verdünnungsmittel, Puffersubstanzen, ferner Lösungsmittel oder Lösungsvermittler oder Mittel zur Erzielung eines Depoteffekts, sowie Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Überzugsmittel oder Antioxidantien enthalten. Sie können auch zwei oder mehrere Verbindungen der Formel Ib und/oder deren physiologisch verträgliche Salze enthalten. Ferner können sie neben mindestens einer Verbindung der Formel Ib und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen noch einen oder mehrere andere therapeutisch oder prophylaktisch wirksame Stoffe enthalten, zum Beispiel Stoffe mit entzündungshemmender Wirkung.

Die Dosis kann innerhalb weiter Grenzen variieren und ist in jedem einzelnen Fall den individuellen Gegebenheiten anzupassen. Im allgemeinen ist bei der oralen Verabreichung eine Tagesdosis von etwa 0,01 bis 100 mg/kg, vorzugsweise 0,1 bis 10 mg/kg, insbesondere 0,3 bis 2 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse angemessen. Bei intravenöser Applikation beträgt die Tagesdosis im allgemeinen etwa 0,01 bis 50 mg/kg, vorzugsweise 0,01 bis 10 mg/kg Körpergewicht. Die Tagesdosis kann, insbesondere bei der Applikation größerer Mengen, in mehrere, zum Beispiel 2, 3, oder 4, Teilverabreichungen aufgeteilt werden. Gegebenenfalls kann es, je nach individuellem Verhalten, erforderlich werden, von der angegebenen Tagesdosis nach oben oder nach unten abzuweichen. Pharmazeutische Zubereitungen enthalten normalerweise 0,2 bis 500 mg, vorzugsweise 1 bis 100 mg Wirkstoff der Formel Ib und/oder dessen physiologisch verträgliche Salze pro Dosis.

Beispiele

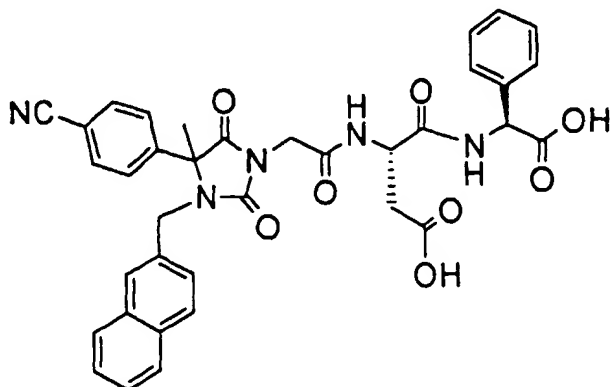
Die Produkte wurden über Massenspektren (MS) und/oder NMR-Spektren identifiziert. Verbindungen, die durch Chromatographie unter Verwendung eines Laufmittels gereinigt wurden, das beispielsweise Essigsäure oder Trifluoressigsäure enthielt, und anschließend gefriergetrocknet wurden, haben zum Teil je nach Durchführung der Gefrier- trocknung noch die aus dem Laufmittel stammende Säure enthalten, wurden also teilweise oder vollständig in Form eines Salzes, zum Beispiel in Form des Essigsäuresalzes oder Trifluoressigsäuresalzes, erhalten.

Es bedeuten:

THF	Tetrahydrofuran
DMF	N,N-Dimethylformamid
DCC	N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid
HOBt	1-Hydroxybenzotriazol

Beispiel 1

((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



1a)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin

20 g (138 mmol) p-Acetylbenzonitril, 115,6 g Ammoniumcarbonat (1,21 mol) und 11,6 g Kaliumcyanid (178 mmol) wurden in 600 ml einer Mischung aus 50 % Ethanol und 50 % Wasser gelöst. Das Gemisch wurde 5 Stunden bei 55 °C gerührt und über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde mit 6 N HCl auf pH = 6,3 eingestellt und anschließend zwei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 22,33 g (75 %).

FAB-MS: 216,1 (M + H)⁺

1b)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäuremethylester

1,068 g Natrium (46,47 mmol) wurden unter Stickstoff in 110 ml abs. Methanol gelöst. Die klare Lösung wurde mit 10 g (R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin (46,47 mmol) versetzt und das Gemisch wurde 2 h unter Rückfluß gekocht. Man gab 7,75 g (46,68 mmol) Kaliumiodid zu und tropfte innerhalb einer Stunde eine Lösung von 4,53 ml Chloressigsäuremethylester (51,3 mmol) in 5 ml Methanol zu. Es wurde 6 Stunden zum Sieden erhitzt, über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen und eingengt. Der ölige Rückstand wurde über Kieselgel mit Methylchlorid/Essigester (9:1) chromatographiert. Ausbeute: 8,81 g (66 %).

FAB-MS: 288 (M + H)⁺

1c)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

5 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäuremethylester (17,4 mmol) wurden unter Argon in 20 ml wasserfreiem DMF gelöst. Im Argon-Gegenstrom wurden 920 mg einer Natriumhydrid-Dispersion in Mineralöl (19,14 mmol) zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend setzte man eine Lösung von 3,85 g 2-Brommethyl-naphthalin (19,14 mmol) in 10 ml wasserfreiem DMF zu. Es wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Die Lösung wurde konzentriert. Zur Reinigung wurde die Substanz über Kieselgel mit Methylchlorid/Essigester (9,75:0,25) chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz wurden eingengt. Ausbeute: 5,15 g Öl (69 %).

FAB-MS: 428,3 (M + H)⁺

1d)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure

1,1 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (2,57 mmol) wurden in einer Mischung aus 20 ml 6 N HCl und 10 ml Dioxan gelöst. Die Lösung wurde 3 Stunden bei 70 °C gerührt und dann eingeeengt. Ausbeute: 1,2 g Rohprodukt.

FAB-MS: 414,2 (M + H)⁺

1e)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester

Zu einer Lösung von 1,2 g ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure (Rohprodukt), 0,97 g H-Asp(OBu^t)-Phg-OBu^t-Hydrochlorid (2,34 mmol) und 320 mg HOBt (2,34 mmol) in 25 ml DMF gab man bei 0 °C 515 mg DCC (2,34 mmol). Man ließ eine Stunde bei 0 °C und 3 Stunden bei Raumtemperatur rühren. Anschließend ließ man den Ansatz über Nacht bei Raumtemperatur stehen, saugte den Niederschlag ab und engte das Filtrat ein. Zur Reinigung wurde die Substanz über Kieselgel zuerst mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig (9,5:0,5:0,05) und dann mit Methylenchlorid/Essigester (8:2) chromatographiert. Ausbeute: 620 mg Öl (34,4 %).

FAB-MS: 774,3 (M + H)⁺

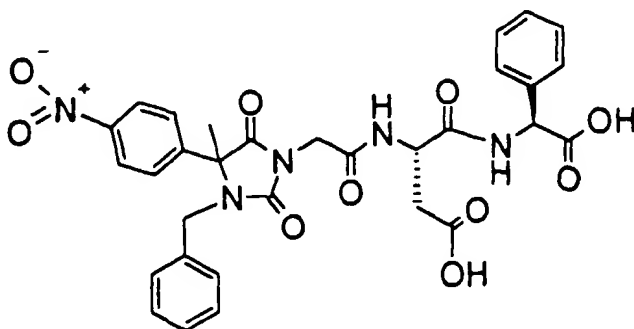
1f)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

250 mg ((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-3-((2-naphthyl)-methyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester wurden in einer Mischung aus 2,25 ml Trifluoressigsäure und 0,25 ml Wasser gelöst. Man ließ eine Stunde bei Raumtemperatur stehen und engte im Wasserstrahlvakuum ein. Zur Reinigung wurde die Substanz über Sephadex LH20 mit einer Mischung aus Eisessig, n-Butanol und Wasser chromatographiert. Die Fraktionen mit der reinen Substanz wurden eingeeengt. Der Rückstand wurde in Wasser gelöst, gefriergetrocknet und zur weiteren Reinigung über Kieselgel mit Methylenchlorid/Methanol/Eisessig/Wasser (9:1:0,01:0,1) chromatographiert. Ausbeute: 78 mg (36,8 %).

FAB-MS: 662,2 (M + H)⁺

Beispiel 2

((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



2a)((R,S)-4-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin

Ein Gemisch aus 20 g (121 mmol) 4-Nitroacetophenon, 101,65 g (1,06 mol) Ammoniumcarbonat und 10,2 g (156 mmol) Kaliumcyanid in 400 ml Ethanol/Wasser (1:1) wurden 5 h bei 50 °C erhitzt. Anschließend wurde die Lösung mit 6 N Salzsäure auf pH = 6,3 eingestellt und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wurde abgesaugt, mit Wasser gewaschen und über Phosphorpentoxid im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 27,37 g (96 %) farbloser Feststoff.

2b)((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure

Die Verbindung wurde analog Beispiel 1 durch Umsetzung von (R,S)-4-Methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin mit Bromessigsäuremethylester und anschließend Benzylbromid (an Stelle von 2-Brommethylnaphthalin) und Spaltung des Methylesters mit 6 N Salzsäure hergestellt.

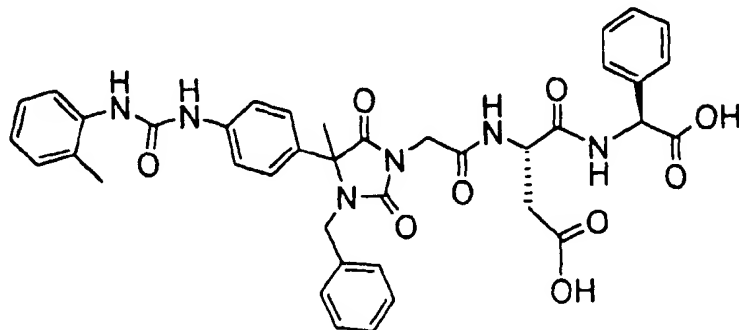
2c)((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Eine Lösung von 383 mg (1 mmol) ((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure, 414 mg (1 mmol) H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu) x HCl und 135 mg (1 mmol) HOBt in 5 ml absolutem DMF wurde bei 0 °C mit 220 mg (1,1 mmol) DCC versetzt. Nach 60 Minuten Rühren bei 0 °C und 60 Minuten bei Raumtemperatur wurde der Niederschlag abgesaugt, das Filtrat eingedunstet und der Rückstand in Essigester aufgenommen. Die Essigester-Lösung wurde nach Filtration nacheinander mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, KHSO₄/K₂SO₄-Lösung, gesättigter NaHCO₃-Lösung und Wasser gewaschen. Nach Phasentrennung wurde die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wurde abfiltriert, das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan/Essigester (9:1) über Kieselgel chromatographiert. Nach Einengen der Produktfraktionen wurde der Rückstand mit 10 ml 90-%iger Trifluoressigsäure versetzt. Nach 1 h bei Raumtemperatur wurde die Trifluoressigsäure im Vakuum entfernt und der Rückstand mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9:1:0,1:0,1) über Kieselgel und anschließend mit Wasser/Butanol/Essigsäure (43:4,3:3,5) über Sephadex LH20 chromatographiert. Nach Gefriertrocknen der Produktfraktionen erhielt man 23 mg (4 %) der Titelverbindung.

ES(+)-MS: 632 (M+H)⁺

Beispiel 3

((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



3a)((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Die Verbindung wurde analog Beispiel 1 aus (R,S)-4-Methyl-(4-nitro-phenyl)-2,5-dioximidazolidin (synthetisiert aus 4-Nitroacetophenon wie in Beispiel 2 beschrieben) hergestellt.

3b)((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Eine Lösung von 8,92 g (22,45 mmol) an ((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-nitrophenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester in 280 ml absolutem Methanol wurde mit 17 g (90 mmol) Zinnchlorid und 3 Tropfen Essigsäure versetzt und bei 50°C erhitzt. Nachdem laut HPLC-Kontrolle kein Edukt mehr nachweisbar war wurde das Reaktionsgemisch im Vakuum eingeeengt und der Rückstand mit Methanol über Kieselgel filtriert. Nach Einengen erhielt man 6,39 g (78 %) der Titelverbindung.

3c)((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

Man gab zu einer Lösung von 2,5 g (6,8 mmol) an ((R,S)-4-(4-Amino-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester in 20 ml THF 0,91 g (6,8 mmol) ortho-Tolylisocyanat in 2 ml THF. Nach 5 h Erhitzen unter Rückfluß ließ man das Reaktionsgemisch über Nacht bei Raumtemperatur stehen, gab weitere 0,18 g (1,36 mmol) ortho-Tolylisocyanat zu und ließ 3h unter Rückfluß rühren. Das Reaktionsgemisch wurde eingeeengt und der Rückstand mit Heptan/Essigester (1:1) mittels MPLC über Kieselgel gereinigt. Nach Einengen der Produktfraktionen erhielt man 1,35 g (40 %) der Titelverbindung.

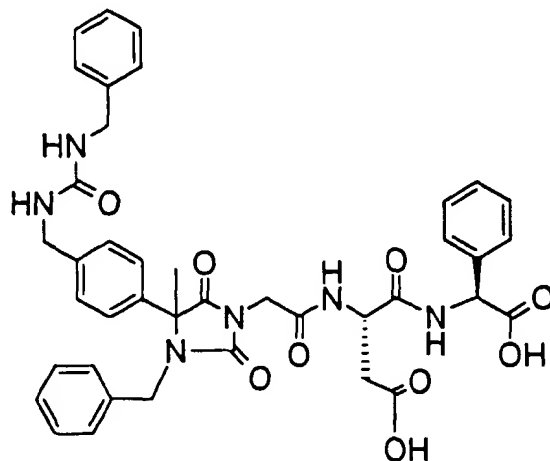
3d)((R,S)-3-benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

Die Synthese erfolgte analog Beispiel 2 durch Kupplung von ((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure (hergestellt durch Spaltung von ((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido)-phenyl)-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester mit 6 N Salzsäure analog Beispiel 1) und H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu) x HCl. Nach Spaltung des tert-Butylesters mit 90-%iger Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt durch präparative HPLC über RP-18 gereinigt.

ES(+)-MS: 735 (M+H)⁺

Beispiel 4

((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenyl-glycin



4a)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

28,7 g (100 mmol)((R,S)-4-(4-Cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester wurden unter Argon in 160 ml wasserfreiem DMF gelöst. Bei 0 °C wurden unter Rühren portionsweise 5,28 g (110mmol) NaH zugegeben. Man rührte 30 Minuten bei 0°C nach. Anschließend tropfte man langsam 13 ml Benzylbromid zu. Man rührte 5 Stunden bei Raumtemperatur und ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Die fast klare Lösung wurde abgesaugt und am Hochvakuum eingeeengt. Der Rückstand wurde in Essigester gelöst, mit Wasser gewaschen und die wässrige Phase mit Essigester gewaschen. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, mit wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt über Kieselgel (70-200 µm) in n-Heptan/Essigester (1:1) chromatographiert. Man erhielt 35,7 g (94,6 %) der Titelverbindung als Öl.

4b)((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

15,2 g (40 mmol)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-cyanophenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (4a) wurden in 160 ml eines Gemisches aus Ethanol und 50-%iger Essigsäure (8:2) gelöst, mit 3 g Pd/Kohle versetzt und 7 Stunden im Autoklaven bei 3 bar H₂ hydriert. Der Katalysator wurde abgesaugt und das Filtrat eingeeengt. Der Rückstand wurde in Dichlormethan gelöst und über Kieselgel (70-200 µm) unter Verwendung von Dichlormethan und anschließend Dichlormethan/Methanol (8:2) chromatographiert. Man erhielt 15,3 g (100 %) der Titelverbindung.

4c)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester

3,80 g (10 mmol)((R,S)-4-(4-(Aminomethyl)-phenyl)-3-benzyl-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (4b) wurden unter Argon in 20 ml wasserfreiem Dichlormethan gelöst. Dazu gab man 1,85 ml (2 g; 15mmol) Benzylisocyanat und 2 Tropfen Triethylamin zu. Man rührte bei Raumtemperatur 2 Stunden und engte die Lösung etwas ein. Es wurde mit Essigester verdünnt und 2x mit 5-%iger Zitronensäure, 2x mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und 1x mit Wasser/NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknete über wasserfreiem Natriumsulfat und engte ein. Man erhielt 5,09 g (98,9 %) der Titelverbindung als Öl.

4d)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure

1 g (1,94 mmol)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioximidazolidin-1-yl)-essigsäure-methylester (4c) wurden mit 20 ml konzentrierter Salzsäure 5 Stunden zum Rückfluß erhitzt. Anschließend engte

man ein. Der Rückstand wurde mit Wasser verrieben, gekühlt und abgesaugt. Man erhielt 700 mg (72 %) der Titelverbindung.

4e)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester

500 mg (1 mmol)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-essigsäure (4d), 414,9 mg (1 mmol) H-Asp(O^tBu)-Phg-(O^tBu) x HCl und 135 mg (1 mmol) HOBt wurden in 10 ml absolutem DMF gelöst. Bei 0°C gab man 0,13 ml (1 mmol) N-Ethylmorpholin und 220 mg (1,1 mmol) DCC zu. Es wurde 1 Stunde bei 0°C und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man ließ über Nacht bei Raumtemperatur stehen, saugte den Harstoff-Niederschlag ab und engte am Hochvakuum ein. Der Rückstand wurde in Essigester aufgenommen, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung, KHSO₄/K₂SO₄-Lösung sowie mit Wasser/NaCl-Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, eingeeengt und der ölige Rückstand am Hochvakuum getrocknet. Man erhielt 800 mg (92,9 %) der Titelverbindung.

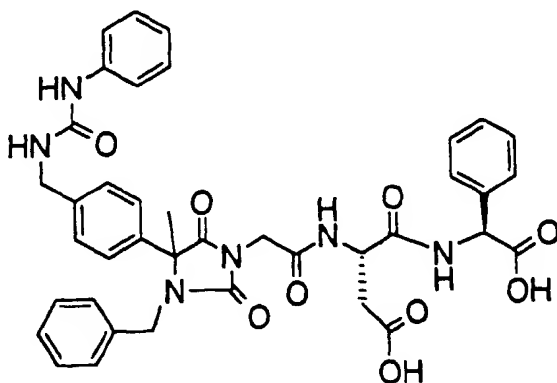
4f)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

800 mg (0,93 mmol)((R,S)-3-Benzyl-4-(4-(3-benzyl-ureido-methyl)-phenyl)-4-methyl-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin-di-tert-butylester (4e) wurden in 8 ml 90-%iger Trifluoressigsäure gelöst und 1 Stunde bei Raumtemperatur stehen gelassen. Anschließend wurde eingeeengt und der Rückstand mit Diethylether verrieben. Das Rohprodukt wurde durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9:1:0,1:0,1) gereinigt. Man erhielt 527 mg (76 %) der Titelverbindung.

ES(+)-MS: 749,3 (M+H)⁺

Beispiel 5

((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(phenyl-ureido)-methyl)-phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

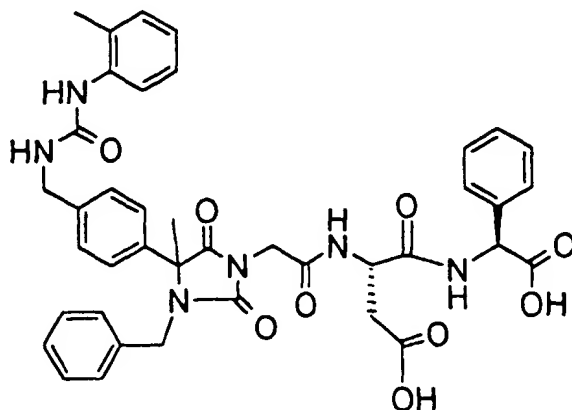


Die Synthese erfolgte analog Beispiel 4. Nach Spaltung des tert-Butylesters mit 90-%iger Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9:1:0,1:0,1) gereinigt.

ES(+)-MS: 735,2 (M+H)⁺

Beispiel 6

((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-methyl-phenyl)-ureido-methyl)-phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin

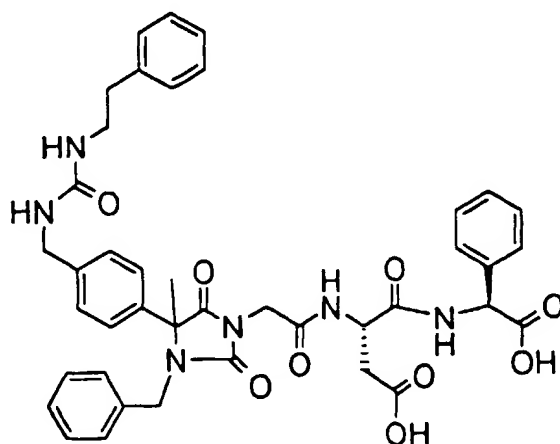


Die Synthese erfolgte analog Beispiel 4. Nach Spaltung des tert-Butylesters mit 90 %iger Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9:1:0,1:0,1) gereinigt.

ES(+)-MS: 749,3 (M+H)⁺

Beispiel 7

((R,S)-3-Benzyl-4-methyl-4-(4-(3-(2-phenylethyl)-ureido-methyl)-phenyl)-2,5-dioxoimidazolidin-1-yl)-acetyl-L-aspartyl-L-phenylglycin



Die Synthese erfolgte analog Beispiel 4. Nach Spaltung des tert-Butylesters mit 90-%iger Trifluoressigsäure wurde das Rohprodukt durch Chromatographie über Kieselgel mit Dichlormethan/Methanol/Essigsäure/Wasser (9:1:0,1:0,1) gereinigt.

ES(+)-MS: 763,3 (M+H)⁺

Untersuchung der biologischen Aktivität

Als Testmethode für die Wirksamkeit der Verbindungen der Formel Ib auf die Interaktion zwischen VCAM-1 und VLA-4 wird ein Assay verwendet, der für diese Interaktion spezifisch ist. Die zellulären Bindungspartner, d. h. die VLA-4-Integrine, werden in ihrer natürlichen Form als Oberflächenmoleküle auf humanen U937-Zellen (ATCC CRL 1593), die zur Gruppe der Leukozyten gehören, angeboten. Als spezifische Bindungspartner werden gentechnisch hergestellte rekombinante lösliche Fusionsproteine, bestehend aus der extrazytoplasmatischen Domäne von humanen VCAM-1 und der konstanten Region eines humanen Immunglobulins der Subklasse IgG1, verwendet.

Testmethode :

Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen (ATCC CRL 1593) an hVCAM-1(1-3)-IgG

1. Herstellung von humanem VCAM-1(1-3)-IgG und humanem CD4-IgG

Eingesetzt wurde ein genetisches Konstrukt zur Expression der extrazellulären Domäne des humanen VCAM-1, verbunden mit der genetischen Sequenz der schweren Kette des humanen Immunglobulins IgG1 (Hinge, CH2 und CH3 Regionen), von Dr. Brian Seed, Massachusetts General Hospital, Boston, USA. Das lösliche Fusionsprotein hVCAM-1(1-3)-IgG enthielt die drei aminoterminalen extrazellulären Immunglobulin-ähnlichen Domänen des humanen VCAM-1 (Damle und Aruffo, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1991, 88, 6403). CD4-IgG (Zettlmeissl et al., DNA and Cell Biology 1990, 9, 347) diente als Fusionsprotein für negative Kontrollen. Die rekombinanten Proteine wurden als lösliche Proteine nach DEAE/Dextran-vermittelter DNA-Transfektion in COS-Zellen (ATCC CRL1651) gemäß Standardprozeduren exprimiert (Ausubel et al., Current protocols in molecular biology, John Wiley & Sons, Inc., 1994).

2. Assay zur Messung der Adhäsion von U937-Zellen an hVCAM-1(1-3)-IgG

2.1 96 well-Mikrotitertestplatten (Nunc Maxisorb) wurden mit 100 µl/well einer Ziege-anti-human-IgG-Antikörperlösung (10 µg/ml in 50 mM Tris, pH 9,5) 1 Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen der Antikörperlösung wurde einmal mit PBS gewaschen.

2.2 150 µl/well eines Blockierungspuffers (1 % BSA in PBS) wurde 0,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Nach Entfernen des Blockierungspuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

2.3 100 µl pro well eines Zellkulturüberstandes von transfizierten COS-Zellen wurde für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur auf den Platten inkubiert. Die COS-Zellen waren mit einem Plasmid transfiziert, welches für die drei N-terminalen Immunglobulin-ähnlichen Domänen des VCAM-1, gekoppelt an den Fc-Teil von humanem IgG₁ (hVCAM-1(1-3)-IgG), codiert. Der Gehalt an hVCAM-1(1-3)-IgG betrug ca. 0,5 - 1 µg/ml. Nach Entfernen des Kulturüberstandes wurde einmal mit PBS gewaschen.

2.4 Die Platten wurden mit 100 µl/well Fc-Rezeptor-Blockpuffer (1 mg/ml γ-Globulin, 100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) für 20 Minuten bei Raumtemperatur inkubiert. Nach Entfernen des Fc-Rezeptor-Blockpuffers wurde einmal mit PBS gewaschen.

2.5 20 µl Bindungspuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂, 1 mg/ml BSA in 50 mM HEPES, pH 7,5) wurden vorgelegt, die zu testenden Substanzen in 10 µl Bindungspuffer zugegeben und für 20 Minuten inkubiert. Als Kontrollen dienten Antikörper gegen VCAM-1 (BBT, Nr. BBA6) und gegen VLA-4 (Immunotech, Nr. 0764).

2.6 U937-Zellen wurden 20 Minuten in Fc-Rezeptor-Blockpuffer inkubiert und anschließend in einer Konzentration von 1×10^6 /ml und in einer Menge von 100 µl pro well zupipettiert (Endvolumen 125 µl/well).

2.7 Die Platten wurden in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 µM MgCl₂, 100 µM MnCl₂, 100 µM CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht und ausgeschlagen. Der Vorgang wurde wiederholt.

2.8 Anschließend wurden 50 µl/well einer Färbelösung (16,7 µg/ml Hoechst Farbstoff 33258, 4 % Formaldehyd, 0,5 % Triton-X-100 in PBS) 15 Minuten auf den Platten inkubiert. 2.9 Die Platten wurden ausgeschlagen,

in einem 45°-Winkel in Stoppuffer (100 mM NaCl, 100 μ M MgCl₂, 100 μ M MnCl₂, 100 μ M CaCl₂ in 25 mM Tris, pH 7,5) langsam eingetaucht. Der Vorgang wurde wiederholt. Anschließend wurde mit der Flüssigkeit in einem Cytofluorimeter (Millipore) gemessen (Sensitivität: 5, Filter: Anregungswellenlänge: 360 nm, Emissionswellenlänge: 460 nm).

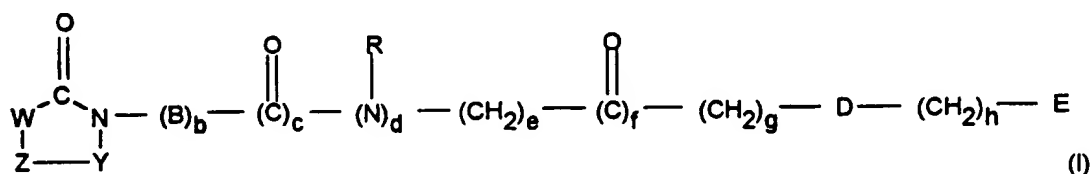
Die Intensität des von den angefärbten U937-Zellen emittierten Lichts ist ein Maß für die Zahl der an der Platte verbliebenen, an das hVCAM-1(1-3)-IgG adhärennten U937-Zellen und somit ein Maß für die Fähigkeit der zugesetzten Testsubstanz, diese Adhäsion zu hemmen. Aus der Hemmung der Adhäsion bei verschiedenen Konzentrationen der Testsubstanz wurde die Konzentration IC_{50} berechnet, die zu einer Hemmung der Adhäsion um 50 % führt.

Es wurden die folgenden Testergebnisse erhalten:

Beispiel	U937/VCAM-1 Zelladhäsionstest IC ₅₀ (μM)
1	30
2	27,7
3	2,8
4	14
5	9
6	6,5
7	20

Patentansprüche

1. Verbindungen der Formel I,



worin

W für $R^1\text{-A-C}(R^{13})$ oder $R^1\text{-A-CH=C}$ steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für $N(R^0)$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl, (C₁-C₆)-Alkyl-phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, Phenylen-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkylen, (C₂-C₆)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-phenyl bedeutet, wobei der zweiwertige (C₁-C₆)-Alkylen-Rest unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₀)-Cycloalkyl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₆)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₆)-alkyl substituiert sein kann;

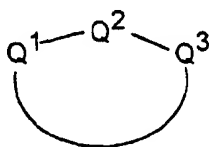
D für $C(R^2)(R^3)$, $N(R^3)$ oder $CH=C(R^3)$ steht;

E Tetrazolyl, $(R^8O)_2P(O)$, $HOS(O)_2$, $R^9NHS(O)_2$ oder $R^{10}CO$ bedeutet;

R Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

R^0 für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, CHO , (C_1-C_8) -Alkyl- CO , (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- CO , (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- CO , (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- CO , (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- CO , (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- CO , (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- CO , gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- CO , im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl- CO , gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- CO , im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl- CO , (C_1-C_8) -Alkyl- $S(O)_n$, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- $S(O)_n$, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- $S(O)_n$, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- $S(O)_n$, (C_6-C_{12}) -Bicycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- $S(O)_n$, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- $S(O)_n$, (C_6-C_{12}) -Tricycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl- $S(O)_n$, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- $S(O)_n$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl- $S(O)_n$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $S(O)_n$ oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl- $S(O)_n$ steht, wobei n für 1 oder 2 steht;

R^1 einen der Reste $-S-R^{21}$, $-S-S-R^{21}$, $-S(O)-R^{22}$, $-S(O)_2-R^{22}$, $-S-OR^{21}$, $-S(O)-OR^{21}$, $-S(O)_2-OR^{21}$, $-S-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(O)-R^{21}$, $-S-C(O)-OR^{22}$, $-S-C(S)-SR^{22}$, $-S-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(S)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-OR^{21}$, $-O-S(O)-OR^{21}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-R^{22}$, $-O-S(O)-R^{22}$, $-O-P(O)(OR^{21})_2$, $-O-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,
Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)$ oder $-N(-)$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q^3 stehenden Gruppen $-C(R^{21})(-)$ oder $-N(-)$ oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R^2 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_2-C_8) -Alkylcarbonyl, (C_2-C_8) -Alkylcarbonyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$, $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$ bedeutet;

- R⁴** Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, Het-CO, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R⁵ substituiert sein kann;
- R⁵** gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;
- R⁶** für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;
- R⁷** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;
- R⁸** Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R⁹** Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylaminocarbonyl, (C₃-C₈)-Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Arylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;
- R¹⁰** Hydroxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino bedeutet;
- R¹¹** für Wasserstoff, R^{12a}, R^{12a}-CO, H-CO, R^{12a}-O-CO, R^{12b}-CO, R^{12b}-CS, R^{12a}-S(O)₂ oder R^{12b}-S(O)₂ steht;
- R^{12a}** (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl oder den Rest R¹⁵ bedeutet;
- R^{12b}** Amino, Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-amino oder R^{12a}-NH bedeutet;
- R¹³** Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet;
- R¹⁵** für R¹⁶-(C₁-C₆)-alkyl oder für R¹⁶ steht;
- R¹⁶** für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R²¹** Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R²¹ bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R²²** (C₁-C₈)-Alkyl, Hydroxy-(C₁-C₈)-alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-

Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R²² bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;

R²⁸ für einen der Reste R²¹-, R²¹N(R²¹)-, R²¹C(O)-, R²²O-C(O)-, R²¹N(R²¹)-C(O)- oder R²¹N(R²¹)-C(=N(R²¹))- steht;

R²⁹ für einen der Reste R²²-, R²¹N(R²¹)-, R²¹C(O)-, R²²O-C(O)-, R²¹N(R²¹)-C(O)- oder R²¹N(R²¹)-C(=N(R²¹))- steht;

Het für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der aromatisch oder teilweise ungesättigt oder gesättigt sein kann und der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteratome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gleiche oder verschiedene Reste R^h, R^hCO oder R^hO-CO als Substituenten stehen können und R^h für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze;

wobei aber, wenn gleichzeitig W für 4-Cyanophenyl-C(R¹³) steht, Y für eine Carbonylgruppe steht, Z für NR^{0a} steht, B für eine unsubstituierte Methylengruppe steht, R für R^a steht, b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen, dann nicht D für C(R^{2a})(R^{3a}) stehen kann, wobei

R^{0a}, R^a und R^{2a} unabhängig voneinander für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl stehen und

R^{3a} für Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl oder 2-, 3- oder 4-Pyridyl steht.

2. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, worin

W für R¹-A-C(R¹³) oder R¹-A-CH=C steht;

Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;

Z für N(R⁰), Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;

A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkylen, (C₃-C₁₂)-Cycloalkylen, (C₁-C₆)-Alkylen-(C₃-C₁₂)-cycloalkyl, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₆)-alkyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl, (C₁-C₆)-Alkylen-phenyl-(C₁-C₆)-alkyl, Phenylen-(C₂-C₆)-alkenyl oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch (C₁-C₆)-Alkyl oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;

B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe (C₁-C₆)-Alkylen, (C₂-C₆)-Alkenylen, Phenylen, Phenylen-(C₁-C₃)-alkyl, (C₁-C₃)-Alkylen-phenyl bedeutet;

D für C(R²)(R³), N(R³) oder CH=C(R³) steht;

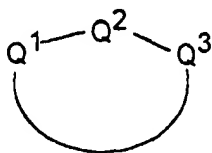
E Tetrazolyl, (R⁸O)₂P(O), HOS(O)₂, R⁹NHS(O)₂ oder R¹⁰CO bedeutet;

R und R⁰ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl, (C₃-C₁₂)-Cycloalkyl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-(C₁-C₈)-alkyl bedeuten, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;

R¹ einen der Reste -S-R²¹, -S-S-R²¹, -S(O)-R²², -S(O)₂-R²², -S-OR²¹, -S(O)-OR²¹, -S(O)₂-OR²¹, -S-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(O)-R²¹, -S-C(O)-OR²², -S-C(S)-SR²², -S-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(S)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-OR²¹, -O-S(O)-OR²¹, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-R²², -O-S(O)-R²², -O-P(O)(OR²¹)₂, -O-P(O)(OR²¹)-N(R²¹)-R²⁸, -O-P(O)(N(R²¹)-R²⁸)₂, -

$N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(O)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-SR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$,
 $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-$
 $S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-$
 $P(O)(OR^{21})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-OR^{21}$,
 $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-P(O)(R^{22})_2$, $-P(O)(OR^{21})_2$, $-P(O)(OR^{21})-N(R^{21})-R^{28}$,
 $-P(O)(N(R^{21})-R^{28})_2$, $-P(O)(R^{22})-OR^{21}$, $-P(O)(R^{22})-N(R^{21})-R^{28}$, $-P(O)(R^{22})_2$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-SR^{21}$,
 $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$,

Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substitu-
 ierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocycli-
 schen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q^3 stehenden Gruppen $-C(R^{21})(-)-$
 oder $-N(-)-$ oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein
 kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem
 gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der
 Gruppe A anelliert sein kann;

R^2 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls
 substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;

R^3 Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls
 substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, $(C_2-$
 $C_8)$ -Alkenylcarbonyl, (C_2-C_8) -Alkynylcarbonyl, Pyridyl, $R^{11}NH$, R^4CO , $COOR^4$, $CON(CH_3)R^4$,
 $CONHR^4$, $CSNHR^4$, $COOR^{15}$, $CON(CH_3)R^{15}$ oder $CONHR^{15}$ bedeutet;

R^4 Wasserstoff oder (C_1-C_{28}) -Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder
 verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di- $((C_1-$
 $C_{18})$ -alkyl)-aminocarbonyl, Amino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, Amino- (C_1-C_3) -alkyl-phenyl- (C_1-C_3) -
 alkylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_1-C_3) -alkylphenyl- (C_1-C_3) -alkylaminocarbonyl,
 (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonylamino- (C_2-C_{18}) -alkylaminocarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxycarbonyl,
 das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxycarbo-
 nyl, gegebenenfalls substituiertes (C_3-C_8) -Cycloalkyl, $HOS(O)_2-(C_1-C_3)$ -alkyl, $R^9NHS(O)_2-(C_1-C_3)$ -
 alkyl, $(R^8O)_2P(O)-(C_1-C_3)$ -alkyl, Tetrazolyl- (C_1-C_3) -alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest
 R^5 substituiert sein kann;

R^5 gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl-
 (C_1-C_8) -alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aroma-
 tisch, teilhydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschie-
 dene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R^6
 oder einen Rest R^6CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein-
 oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy,
 Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R^6 für R^7R^8N , R^7O oder R^7S steht oder eine Aminosäures Seitenkette, einen natürlichen oder unnatürli-
 chen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -
 alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei
 dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet,
 wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen
 kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen
 geschützt sein können;

- R^7 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_1-C_{18}) -Alkylcarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy-
carbonyl, (C_6-C_{14}) -Arylcarbonyl, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkylcarbonyl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_{18}) -alkylo-
xycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder
wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste
aus der Reihe (C_1-C_8) -Alkyl, (C_1-C_8) -Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein
können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N- (C_1-C_8) -
alkylierten oder N- $((C_6-C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der
im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu $-NH-CH_2-$ reduziert sein kann,
bedeutet;
- R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -
alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylaminocarbonyl, gege-
benenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes
 (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{10} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann,
gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino
bedeutet;
- R^{11} Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, $R^{12}CO$, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- $S(O)_2$, (C_1-C_{18}) -
Alkyl- $S(O)_2$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, $R^9NHS(O)_2$ oder
den Rest R^{15} bedeutet;
- R^{12} Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -
Aryl, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gege-
benenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino, den
Rest R^{15} oder den Rest $R^{15}-O-$ bedeutet;
- R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl oder
 (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{15} für $R^{16}-(C_1-C_6)$ -alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise
ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stick-
stoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder
verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{21} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -
Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls sub-
stituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroaryl-
rest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor
einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich
oder verschieden sein können;
- R^{22} (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- $(C_1-$
 $C_8)$ -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6-$
 $C_{14})$ -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenen-
falls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehr-
fach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden
sein können;
- R^{28} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-$
 $C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-$
 $C(=N(R^{21}))$ - steht;

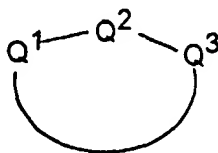
b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-
träglichen Salze.

3. Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und/oder 2, worin R^1 für einen der Reste
- $S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, - $S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, - $O-C(O)-R^{21}$, - $O-C(O)-OR^{22}$, - $O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, - $O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, - $O-$
 $S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, - $O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, - $N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, - $N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, - $N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, -
 $N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, - $N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, - $N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, - $N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, - $N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, -

$N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q^1 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$ oder $-S-$ steht;

Q^2 für $-S(O)-$ oder $-S(O)_2-$ steht;

Q^3 für $-C(R^{21})_2-$, $=C(R^{21})-$, $-N(R^{28})-$, $-O-$, $-S-$, $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q^3 stehenden Gruppen $-C(R^{21})(-)-$ oder $-N(-)-$ oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

4. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl, bevorzugt für unsubstituiertes oder im Arylrest einfach oder mehrfach substituiertes Biphenylmethyl, Naphthylmethyl oder Benzyl steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

5. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3 und 4, worin gleichzeitig

W für $R^1-A-CH=C$ und darin A für einen Phenylrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für $R^1-A-C(R^{13})$ und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylimethyl steht;

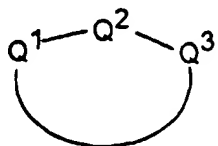
B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht;

E $R^{10}CO$ bedeutet;

R Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder Benzyl bedeutet;

R^0 für (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

R^1 für einen der Reste $-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(O)-R^{21}$, $-O-C(O)-OR^{22}$, $-O-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-O-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{29})-C(O)-OR^{22}$, $-N(R^{28})-C(S)-R^{21}$, $-N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)-R^{22}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)-OR^{21}$, $-N(R^{28})-S(O)_2-N(R^{21})-R^{28}$, $-N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})-R^{28}$, $-C(S)-R^{21}$, $-C(S)-N(R^{21})-R^{28}$ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ringatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei,

wenn der heterocyclische Ring an ein Ringatom der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, das der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Ringatome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff oder (C₁-C₈)-Alkyl steht;

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵ und CONHR¹⁵ steht;

und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

6. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, worin W für R¹-A-C(R¹³) und R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

7. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 6, worin R³ für gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, für COOR⁴, für R¹¹NH oder für CONHR⁴ steht, wobei -NHR⁴ für den Rest einer α-Aminosäure, für deren ω-Amino-(C₂-C₈)-alkylamid, für deren (C₁-C₈)-Alkylester, für deren (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester oder für deren Derivat steht, in dem die Carbonsäuregruppe in die Gruppe Het-CO überführt ist, bevorzugt für den Rest der α-Aminosäuren Valin, Lysin, Phenylglycin, Phenylalanin oder Tryptophan oder deren (C₁-C₈)-Alkylester, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₄)-alkylester oder Het-CO-Derivat, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

8. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 7, worin gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für den Rest CONHR⁴ steht;

R⁴ für Methyl steht, das durch Hydroxycarbonyl und einen Rest aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch (C₁-C₈)-Alkoxy-carbonyl, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl, und einen Rest aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist, oder für Methyl steht, das durch Het-CO und einen Rest aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, Phenyl und Benzyl substituiert ist;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

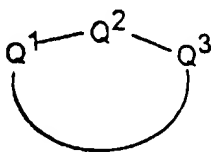
h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch ver-

träglichen Salze.

9. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4 und 5, worin gleichzeitig

W für R^1 -A-CH=C und darin A für einen Phenylrest oder einen Methylenphenylrest steht oder W für R^1 -A-C(R^{13}) und darin A für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht; B für einen zweiwertigen Rest aus der Reihe Methylen, Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Vinylen, Phenylen oder für substituiertes Methylen oder Ethylen steht; E $R^{10}CO$ bedeutet; R Wasserstoff oder (C_1 - C_6)-Alkyl bedeutet; R^0 für (C_1 - C_8)-Alkyl, (C_3 - C_8)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6 - C_{14})-Aryl-(C_1 - C_8)-alkyl steht; R^1 für einen der Reste -S(O)-N(R^{21})- R^{28} , -S(O)₂-N(R^{21})- R^{28} , -O-C(O)- R^{21} , -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R^{21})- R^{28} , -O-C(S)-N(R^{21})- R^{28} , -O-S(O)₂-N(R^{21})- R^{28} , -O-S(O)-N(R^{21})- R^{28} , -N(R^{29})-C(O)-OR²², -N(R^{28})-C(S)- R^{21} , -N(R^{28})-C(O)-N(R^{21})- R^{28} , -N(R^{28})-C(S)-N(R^{21})- R^{28} , -N(R^{28})-S(O)₂- R^{22} , -N(R^{28})-S(O)- R^{22} , -N(R^{28})-S(O)₂-OR²¹, -N(R^{28})-S(O)-OR²¹, -N(R^{28})-S(O)₂-N(R^{21})- R^{28} , -N(R^{28})-S(O)-N(R^{21})- R^{28} , -C(S)- R^{21} , -C(S)-N(R^{21})- R^{28} oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R^{21})₂-, =C(R^{21})-, -N(R^{28})-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R^{21})₂-, =C(R^{21})-, -NR(R^{28})-, -O-, -S-, -C(R^{21})(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R^{21})(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff oder (C_1 - C_8)-Alkyl steht;

R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR⁴ steht, wobei R⁴ hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C_6 - C_{14})-Arylreste substituierten (C_1 - C_8)-Alkylrest steht;

R¹⁵ für R¹⁶-(C_1 - C_6)-Alkyl oder R¹⁶ steht, wobei R¹⁶ für einen 7- bis 12-gliedrigen verbrückten bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein bis vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1 - C_4)-Alkyl und Oxo substituiert sein kann, und insbesondere R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht; und e, g und h unabhängig voneinander für die Zahlen 0, 1, 2 oder 3 stehen und b, c und d für 1 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

10. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4, 5, 6 und 9, worin gleichzeitig

W für R^1 -A-C(R^{13}) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R^0) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl oder Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest steht;

D für C(R^2)(R^3) steht;

E für $R^{10}CO$ steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht;

R² für Wasserstoff steht;

R³ für CONHR¹⁵ oder CONHR⁴ steht, wobei R⁴ hierin für einen unsubstituierten oder durch einen oder mehrere (C₆-C₁₀)-Arylreste substituierten (C₁-C₆)-Alkylrest steht;

R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, bevorzugt (C₁-C₄)-Alkoxy, steht;

R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;

R¹⁵ für einen Adamantylrest oder einen Adamantylmethylrest steht

b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;

h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

11. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 6, worin gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;

Y für eine Carbonylgruppe steht;

Z für N(R⁰) steht;

A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;

B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;

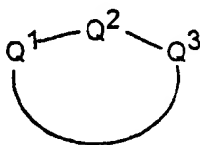
D für C(R²)(R³) steht;

E für R¹⁰CO steht;

R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;

R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;

R¹ für einen der Reste -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -C(S)-R²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² für Wasserstoff steht;

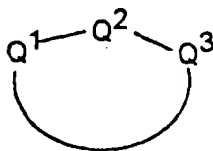
R³ für einen unsubstituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen durch einen, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Alkoxy, Hydroxy, Halogen, Trifluormethyl, Nitro, Methylenedioxy, Ethylenedioxy, Hydroxycarbonyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Cyan, Phenyl, Phenoxy und Benzyloxy substituierten Phenylrest oder Naphthylrest, einen Pyridylrest, einen (C₁-C₄)-Alkylrest, einen (C₂-

C₄)-Alkenylrest, einen (C₂-C₄)-Alkylrest oder einen (C₅-C₆)-Cycloalkylrest steht, und insbesondere R³ für einen unsubstituierten oder substituierten Phenylrest oder Naphthylrest steht;
 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;
 R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 b, c und d für 1 stehen und e, f und g für 0 stehen;
 h für 1 oder 2, bevorzugt für 1, steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

12. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 3 bis 6, worin gleichzeitig

W für R¹-A-C(R¹³) steht;
 Y für eine Carbonylgruppe steht;
 Z für N(R⁰) steht;
 A für Ethylen, Trimethylen, Tetramethylen, Pentamethylen, Cyclohexylen, Phenylen, Phenylenmethyl, Methylenphenyl, Methylenphenylmethyl steht;
 B für einen unsubstituierten oder substituierten Methylenrest oder Ethylenrest steht;
 D für C(R²)(R³) steht;
 E für R¹⁰CO steht;
 R für Wasserstoff oder (C₁-C₄)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, Methyl oder Ethyl, steht;
 R⁰ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl steht;
 R¹ für einen der Reste -S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(O)-R²¹, -O-C(O)-OR²², -O-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -O-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -O-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁹)-C(O)-OR²², -N(R²⁸)-C(S)-R²¹, -N(R²⁸)-C(O)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-C(S)-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)₂-R²², -N(R²⁸)-S(O)-R²², -N(R²⁸)-S(O)₂-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)-OR²¹, -N(R²⁸)-S(O)₂-N(R²¹)-R²⁸, -N(R²⁸)-S(O)-N(R²¹)-R²⁸, -C(S)-R²¹, -C(S)-N(R²¹)-R²⁸ oder Cyano steht oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der
 Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;
 Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;
 Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,
 wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;
 R² für Wasserstoff steht;
 R³ für R¹¹NH steht;
 R¹⁰ für Hydroxy oder (C₁-C₈)-Alkoxy, insbesondere (C₁-C₄)-Alkoxy, steht und bevorzugt R¹⁰ für einen Rest aus der Reihe Hydroxy, Methoxy, Ethoxy, Propoxy und Isopropoxy steht;
 R¹³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₃-C₇)-Cycloalkyl oder Benzyl, insbesondere Methyl, steht;
 b, c, d und e für 1 stehen und f und g für 0 stehen;
 h für 0 steht;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

13. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1, 3, 4, 5, 6 und 12, worin

worin R^{11} für R^{12a} , $R^{12a}\text{-CO}$, $R^{12a}\text{-O-CO}$, $R^{12b}\text{-CO}$, $R^{12b}\text{-CS}$ oder $R^{12a}\text{-S(O)}_2$ steht;

R^{12a} für $(C_1\text{-}C_{10})\text{-Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_8)\text{-Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_8)\text{-Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_{12})\text{-Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_{12})\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_8\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{14})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{14})\text{-Aryl-(}C_1\text{-}C_8\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-($C_1\text{-}C_8$)-alkyl oder den Rest R^{15} steht;

R^{12b} für $R^{12a}\text{-NH}$ steht;

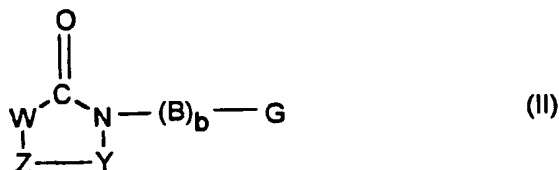
in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

14. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2 bis 13, worin ein für die Gruppe B stehender substituiertes Methylenrest oder substituiertes Ethylenrest als Substituenten einen Rest aus der Reihe $(C_1\text{-}C_8)\text{-Alkyl}$, $(C_2\text{-}C_6)\text{-Alkenyl}$, $(C_2\text{-}C_6)\text{-Alkynyl}$, $(C_3\text{-}C_8)\text{-Cycloalkyl}$, insbesondere $(C_5\text{-}C_6)\text{-Cycloalkyl}$, $(C_3\text{-}C_8)\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, insbesondere $(C_5\text{-}C_6)\text{-Cycloalkyl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(C_6\text{-}C_{10})\text{-Aryl-(}C_1\text{-}C_4\text{)-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-($C_1\text{-}C_4$)-alkyl trägt; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

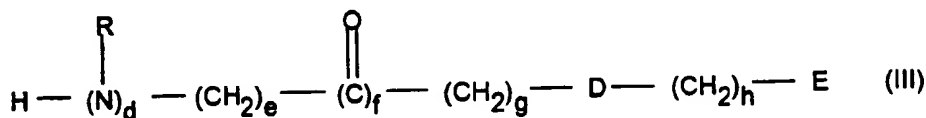
15. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 und 2 bis 14, worin B für einen unsubstituierten Methylenrest steht oder für einen Methylenrest steht, der durch einen $(C_1\text{-}C_8)\text{-Alkylrest}$ substituiert ist; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

16. Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 15, worin R^1 für einen der Reste $\text{-O-C(O)-}R^{21}$, -O-C(O)-OR^{22} , $\text{-O-C(O)-N(R}^{21})\text{-}R^{28}$, $\text{-N(R}^{29})\text{-C(O)-OR}^{22}$, $\text{-N(R}^{28})\text{-C(O)-N(R}^{21})\text{-}R^{28}$, $\text{-N(R}^{28})\text{-C(S)-N(R}^{21})\text{-}R^{28}$ oder Cyano steht; in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Fragmentkondensation einer Verbindung der Formel II

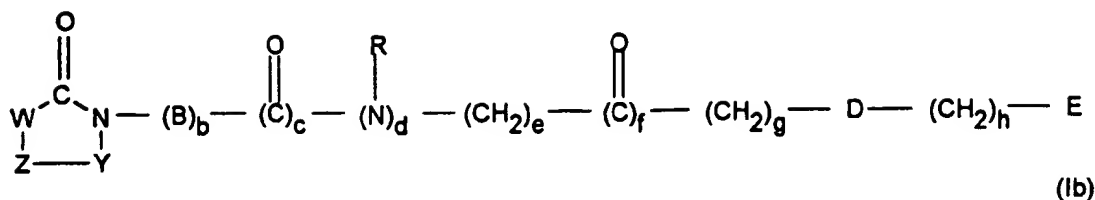


mit einer Verbindung der Formel III



ausführt, wobei W, Y, Z, B, D, E und R sowie b, d, e, f, g und h wie in den Ansprüchen 1 bis 16 angegeben definiert sind und G für Hydroxycarbonyl, $(C_1\text{-}C_6)\text{-Alkoxy-carbonyl}$, aktivierte Carbonsäurederivate, wie Säurechloride, Aktivester oder gemischte Anhydride, oder für Isocyanato steht.

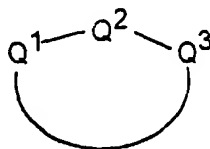
18. Verbindungen der Formel Ib,



worin

- W für $\text{R}^1\text{-A-C(R}^3\text{)}$ oder $\text{R}^1\text{-A-CH=C}$ steht;
- Y für eine Carbonyl-, Thiocarbonyl- oder Methylengruppe steht;
- Z für $\text{N(R}^0\text{)}$, Sauerstoff, Schwefel oder eine Methylengruppe steht;
- A einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl-(C}_3\text{-C}_{12})\text{-cycloalkyl}$, Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-phenyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-phenyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, Phenylen- $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-alkenyl}$ oder einen zweiwertigen Rest eines 5- oder 6-gliedrigen gesättigten oder ungesättigten Ringes, der 1 oder 2 Stickstoffatome enthalten und ein- oder zweifach durch $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$ oder doppelt gebundenen Sauerstoff oder Schwefel substituiert sein kann, bedeutet oder für eine direkte Bindung steht;
- B einen zweiwertigen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_6)\text{-Alkenyl}$, Phenylen, Phenylen- $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-Alkylen-phenyl}$ bedeutet, wobei der zweiwertige $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-Alkylen-Rest}$ unsubstituiert oder durch einen Rest aus der Reihe $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-Alkenyl}$, $(\text{C}_2\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{10})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl und im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-alkyl}$ substituiert sein kann;
- D für $\text{C(R}^2\text{)(R}^3\text{)}$, $\text{N(R}^3\text{)}$ oder $\text{CH=C(R}^3\text{)}$ steht;
- E Tetrazolyl, $(\text{R}^8\text{O})_2\text{P(O)}$, HOS(O)_2 , $\text{R}^9\text{NHS(O)}_2$ oder R^{10}CO bedeutet;
- R Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$ bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor ein- oder mehrfach substituiert sein können;
- R^0 für Wasserstoff, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl}$, CHO , $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-CO}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-CO}$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-CO}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-CO}$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-CO}$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-CO, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-CO}$, $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-Alkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_3\text{-C}_{12})\text{-Cycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Bicycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-S(O)}_n$, $(\text{C}_6\text{-C}_{12})\text{-Tricycloalkyl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$, gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-S(O)}_n$, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes $(\text{C}_6\text{-C}_{14})\text{-Aryl-(C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl-S(O)_n oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- $(\text{C}_1\text{-C}_8)\text{-alkyl-S(O)}_n$ steht, wobei n für 1 oder 2 steht;
- R^1 einen der Reste $-\text{S-R}^{21}$, $-\text{S-S-R}^{21}$, $-\text{S(O)-R}^{22}$, $-\text{S(O)}_2\text{-R}^{22}$, $-\text{S-OR}^{21}$, $-\text{S(O)-OR}^{21}$, $-\text{S(O)}_2\text{-OR}^{21}$, $-\text{S-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S(O)}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S-C(O)-R}^{21}$, $-\text{S-C(O)-OR}^{22}$, $-\text{S-C(S)-SR}^{22}$, $-\text{S-C(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{S-C(S)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{O-C(O)-R}^{21}$, $-\text{O-C(S)-R}^{21}$, $-\text{O-C(O)-OR}^{22}$, $-\text{O-C(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{O-C(S)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{O-S(O)}_2\text{-OR}^{21}$, $-\text{O-S(O)-OR}^{21}$, $-\text{O-S(O)}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{O-S(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{OS(O)}_2\text{-R}^{22}$, $-\text{O-S(O)-R}^{22}$, $-\text{O-P(O)(OR}^{21})_2$, $-\text{O-P(O)(OR}^{21})\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{O-P(O)(N(R}^{21})\text{-R}^{28})_2$, $-\text{N(R}^{29})\text{-C(O)-OR}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(O)-SR}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(S)-OR}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(S)-SR}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(S)-R}^{21}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-C(S)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)}_2\text{R}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)-R}^{22}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)}_2\text{-OR}^{21}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)-OR}^{21}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)}_2\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-S(O)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(OR}^{21})_2$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(OR}^{21})\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(N(R}^{21})\text{-R}^{28})_2$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(R}^{22})\text{-OR}^{21}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(R}^{22})\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{N(R}^{28})\text{-P(O)(R}^{22})_2$, $-\text{P(O)(OR}^{21})_2$, $-\text{P(O)(OR}^{21})\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{P(O)(N(R}^{21})\text{-R}^{28})_2$, $-\text{P(O)(R}^{22})\text{-OR}^{21}$, $-\text{P(O)(R}^{22})\text{-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$, $-\text{P(O)(R}^{22})_2$, $-\text{C(S)-R}^{21}$, $-\text{C(S)-SR}^{21}$, $-\text{C(S)-N(R}^{21})\text{-R}^{28}$,

Cyano, Halogen, Nitro oder Methylendioxy bedeutet oder für den Rest eines gegebenenfalls substituierten, 5- bis 14-gliedrigen, mono- oder polycyclischen, gesättigten oder ungesättigten heterocyclischen Rings der Formel



steht, in der

Q¹ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O- oder -S- steht;

Q² für -S(O)- oder -S(O)₂- steht;

Q³ für -C(R²¹)₂-, =C(R²¹)-, -N(R²⁸)-, -O-, -S-, -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- steht,

wobei der heterocyclische Ring über die freie Bindung in den für Q³ stehenden Gruppen -C(R²¹)(-)- oder -N(-)- oder über ein beliebiges anderes Ring-Kohlenstoffatom an die Gruppe A gebunden sein kann und wobei, wenn der heterocyclische Ring an ein in der Gruppe A enthaltenes Ringsystem gebunden ist, der heterocyclische Ring auch über zwei benachbarte Atome an das Ringsystem in der Gruppe A anelliert sein kann;

R² Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl bedeutet;

R³ Wasserstoff, (C₁-C₈)-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl, (C₂-C₈)-Alkynyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, (C₂-C₈)-Alkylcarbonyl, Pyridyl, R¹¹NH, R⁴CO, COOR⁴, CON(CH₃)R⁴, CONHR⁴, CSNHR⁴, COOR¹⁵, CON(CH₃)R¹⁵ oder CONHR¹⁵ bedeutet;

R⁴ Wasserstoff oder (C₁-C₂₈)-Alkyl bedeutet, das gegebenenfalls ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe Hydroxy, Hydroxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- oder Di-((C₁-C₁₈)-alkyl)-aminocarbonyl, Amino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, Amino-(C₁-C₃)-alkyl-phenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₁-C₃)-alkylphenyl-(C₁-C₃)-alkylaminocarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonylamino-(C₂-C₁₈)-alkylaminocarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkoxycarbonyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, Amino, Mercapto, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, Het-CO, gegebenenfalls substituiertes (C₃-C₈)-Cycloalkyl, HOS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, R⁹NHS(O)₂-(C₁-C₃)-alkyl, (R⁸O)₂P(O)-(C₁-C₃)-alkyl, Tetrazolyl-(C₁-C₃)-alkyl, Halogen, Nitro, Trifluormethyl und den Rest R⁵ substituiert sein kann;

R⁵ gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, einen mono- oder bicyclischen 5- bis 12-gliedrigen heterocyclischen Ring, der aromatisch, teilydriert oder vollständig hydriert sein kann und der ein, zwei oder drei gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann, einen Rest R⁶ oder einen Rest R⁶CO- bedeutet, wobei der Aryl- und unabhängig davon der Heterozyklus-Rest ein- oder mehrfach durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino oder Trifluormethyl substituiert sein können;

R⁶ für R⁷R⁸N, R⁷O oder R⁷S steht oder eine Aminosäureseitenkette, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, sowie deren Ester und Amide bedeutet, wobei anstelle freier funktioneller Gruppen gegebenenfalls Wasserstoff oder Hydroxymethyl stehen kann und/oder wobei freie funktionelle Gruppen durch in der Peptidchemie übliche Schutzgruppen geschützt sein können;

R⁷ Wasserstoff, (C₁-C₁₈)-Alkyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkyl, (C₁-C₁₈)-Alkylcarbonyl, (C₁-C₁₈)-Alkoxycarbonyl, (C₆-C₁₄)-Arylcarbonyl, (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylcarbonyl oder (C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₁₈)-alkyloxycarbonyl, wobei die Alkylgruppen gegebenenfalls durch eine Aminogruppe substituiert und/oder wobei die Arylreste ein- oder mehrfach, vorzugsweise einfach, durch gleiche oder verschiedene Reste aus der Reihe (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₈)-Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino und Trifluormethyl substituiert sein können, einen natürlichen oder unnatürlichen Aminosäure-, Iminosäure-, gegebenenfalls N-(C₁-C₈)-alkylierten oder N-((C₆-C₁₄)-Aryl-(C₁-C₈)-alkylierten) Azaaminosäure- oder einen Dipeptid-Rest, der im Arylrest auch substituiert und/oder bei dem die Peptidbindung zu -NH-CH₂- reduziert sein kann, bedeutet;

- R^8 Wasserstoff, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, das im Arylrest auch substituiert sein kann, bedeutet;
- R^9 Wasserstoff, Aminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkylaminocarbonyl, (C_3-C_8) -Cycloalkylaminocarbonyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Arylaminocarbonyl, (C_1-C_{18}) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl bedeutet;
- R^{10} Hydroxy, (C_1-C_{18}) -Alkoxy, (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkoxy, das im Arylrest auch substituiert sein kann, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryloxy, Amino oder Mono- oder Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino bedeutet;
- R^{11} für Wasserstoff, R^{12a} , R^{12a} -CO, H-CO, R^{12a} -O-CO, R^{12b} -CO, R^{12b} -CS, R^{12a} -S(O)₂ oder R^{12b} -S(O)₂ steht;
- R^{12a} (C_1-C_{18}) -Alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_2-C_8) -Alkynyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl, im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl oder den Rest R^{15} bedeutet;
- R^{12b} Amino, Di- $((C_1-C_{18})$ -alkyl)-amino oder R^{12a} -NH bedeutet;
- R^{13} Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet;
- R^{15} für R^{16} - (C_1-C_6) -alkyl oder für R^{16} steht;
- R^{16} für einen 6- bis 24-gliedrigen bicyclischen oder tricyclischen Rest steht, der gesättigt oder teilweise ungesättigt ist und der auch ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene Heteroatome aus der Reihe Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel enthalten kann und der auch durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten aus der Reihe (C_1-C_4) -Alkyl und Oxo substituiert sein kann;
- R^{21} Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{21} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{22} (C_1-C_8) -Alkyl, Hydroxy- (C_1-C_8) -alkyl, (C_2-C_8) -Alkenyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl, (C_3-C_{12}) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl, im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl oder im Heteroarylrest gegebenenfalls substituiertes Heteroaryl- (C_1-C_8) -alkyl bedeutet, wobei Alkylreste durch Fluor einfach oder mehrfach substituiert sein können und die Reste R^{22} bei mehrfachem Auftreten gleich oder verschieden sein können;
- R^{28} für einen der Reste R^{21} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- R^{29} für einen der Reste R^{22} -, $R^{21}N(R^{21})$ -, $R^{21}C(O)$ -, $R^{22}O-C(O)$ -, $R^{21}N(R^{21})-C(O)$ - oder $R^{21}N(R^{21})-C(=N(R^{21}))$ - steht;
- Het für den Rest eines über ein Stickstoffatom gebundenen 5- bis 10-gliedrigen, monocyclischen oder polycyclischen Heterocyclus steht, der aromatisch oder teilweise ungesättigt oder gesättigt sein kann und der ein, zwei, drei oder vier gleiche oder verschiedene zusätzliche Ring-Heteroatome aus der Reihe Sauerstoff, Stickstoff und Schwefel enthalten kann und der an Kohlenstoffatomen und an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gegebenenfalls substituiert sein kann, wobei an zusätzlichen Ring-Stickstoffatomen gleiche oder verschiedene Reste R^h , R^hCO oder R^hO-CO als Substituenten stehen können und R^h für Wasserstoff, (C_1-C_8) -Alkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl, (C_3-C_8) -Cycloalkyl- (C_1-C_8) -alkyl, gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl oder im Arylrest gegebenenfalls substituiertes (C_6-C_{14}) -Aryl- (C_1-C_8) -alkyl steht;

b, c, d und f unabhängig voneinander für 0 oder 1 stehen, aber nicht alle gleichzeitig 0 sein können;

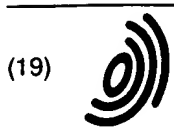
e, g und h unabhängig voneinander für 0, 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 stehen;

in allen ihren stereoisomeren Formen und Mischungen davon in allen Verhältnissen, sowie ihre physiologisch verträglichen Salze; zur Verwendung als Arzneimittel.

19. Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder ihre physiologisch verträglichen Salze als Mittel zur Entzündungshemmung.

20. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen.

21. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus, von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Asthma, von Allergien, von kardiovaskulären Erkrankungen, von Arteriosklerose, von Restenosen, von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung, zur Therapie der Malaria oder zur Entzündungshemmung.
22. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, bei denen die Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration ein unerwünschtes Ausmaß aufweist, oder von Krankheiten, bei denen VLA-4-abhängige Adhäsionsvorgänge eine Rolle spielen.
23. Verwendung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder ihren physiologisch verträglichen Salzen zur Behandlung oder Prophylaxe der rheumatoiden Arthritis, der inflammatorischen bowel disease, des systemischen Lupus erythematosus, von inflammatorischen Erkrankungen des zentralen Nervensystems, von Asthma, von Allergien, von kardiovaskulären Erkrankungen, von Arteriosklerose, von Restenosen, von Diabetes, zur Verhinderung der Schädigung von Organtransplantaten, zur Hemmung von Tumorwachstum oder Tumormetastasierung, zur Therapie der Malaria oder zur Entzündungshemmung.
24. Pharmazeutische Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 18 und/oder deren physiologisch verträgliche Salze neben pharmazeutisch einwandfreien Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen enthält.



(19)

Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets



(11)

EP 0 842 945 A3

(12)

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

(88) Veröffentlichungstag A3:
24.02.1999 Patentblatt 1999/08

(51) Int. Cl.⁶: C07K 5/117, A61K 38/07

(43) Veröffentlichungstag A2:
20.05.1998 Patentblatt 1998/21

(21) Anmeldenummer: 97119636.5

(22) Anmeldetag: 10.11.1997

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IE IT LI LU MC
NL PT SE
Benannte Erstreckungsstaaten:
SI

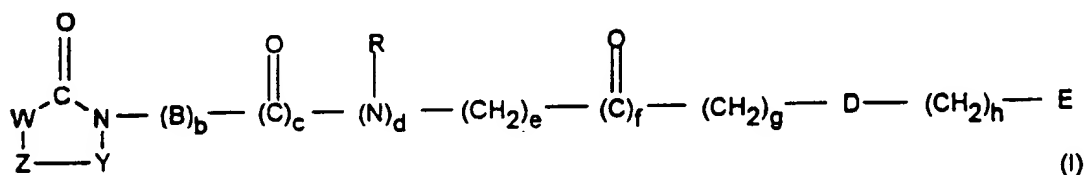
(30) Priorität: 15.11.1996 DE 19647381

(71) Anmelder:
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT
65929 Frankfurt am Main (DE)

(72) Erfinder:
• Stiliz, Hans Ulrich, Dr.
65929 Frankfurt (DE)
• Wehner, Volkmar, Dr.
97657 Sandberg (DE)
• Hüls, Christoph, Dr.
55263 Wackernheim (DE)
• Seiffge, Dirk, Dr.
55246 Mainz-Kostheim (DE)

(54) Heterocyclus als Inhibitoren der Leukozytenadhäsion und VLA-4-Antagonisten

(57) Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der Formel I,



die Inhibitoren der Adhäsion und Migration von Leukozyten und/oder Antagonisten des zur Gruppe der Integrine gehörenden Adhäsionsrezeptors VLA-4 sind. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung, die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Behandlung oder Prophylaxe von Krankheiten, die durch ein unerwünschtes Ausmaß an Leukozytenadhäsion und/oder Leukozytenmigration verursacht werden oder die damit verbunden sind oder bei denen Zell-Zell- oder Zell-Matrix-Interaktionen eine Rolle spielen, die auf Wechselwirkungen von VLA-4-Rezeptoren mit ihren Liganden beruhen, beispielsweise von Entzündungsprozessen, der rheumatoiden Arthritis oder von allergischen Erkrankungen, sowie die Verwendung von Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Anwendung bei solchen Krankheiten und pharmazeutische Zubereitungen, die Verbindungen der Formel I enthalten.

EP 0 842 945 A3



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT

der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 9636

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.6)
D, X	WO 95 14008 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG : ZOLLER GERHARD (DE); KLINGLER OTMAR) 26. Mai 1995 * Ansprüche: Beispiele *	1-19, 24	C07K5/117 A61K38/07
X	EP 0 580 008 A (CASSELLA FARBWERKE MAINKUR AG) 26. Januar 1994 * Ansprüche: Beispiele *	1-19, 24	
A	WO 95 15973 A (CYTEL CORP) 15. Juni 1995 * Seite 44, Zeile 15 - Seite 46, Zeile 5; Ansprüche: Beispiele *	1, 20-24	
A	WO 96 22966 A (BIOGEN INC : ADAMS STEVEN P (US); LIN KO CHUNG (US); LEE WEN CHERNG) 1. August 1996 * Seite 46, Zeile 32 - Seite 47, Zeile 28; Ansprüche: Beispiele *	1, 20-24	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int.Cl.6)
			C07K A61K
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
<p>Die Recherchenabteilung ist der Auffassung, daß ein oder mehrere Ansprüche den Vorschriften des EPU in einem solchen Umfang nicht entspricht bzw. entsprechen, daß sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik für diese Ansprüche nicht, bzw. nur teilweise, möglich sind</p> <p>Vollständig recherchierte Patentansprüche</p> <p>Unvollständig recherchierte Patentansprüche</p> <p>Nicht recherchierte Patentansprüche</p> <p>Grund für die Beschränkung der Recherche</p> <p>Siehe Ergänzungsblatt C</p>			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
DEN HAAG	29. Dezember 1998	Fuhr, C	
<p>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</p> <p>X von besonderer Bedeutung allein betrachtet</p> <p>Y von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie</p> <p>A technologischer Hintergrund</p> <p>O nichtschriftliche Offenbarung</p> <p>P Zwischenliteratur</p> <p>T der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist</p> <p>D in der Anmeldung angeführtes Dokument</p> <p>L aus anderen Gründen angeführtes Dokument</p> <p>& Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument</p>			

EPO FORM 1503 03 82 (10/4/03)



Europäisches
Patentamt

UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE
ERGÄNZUNGSBLATT C

Nummer der Anmeldung

EP 97 11 9636

Obwohl die Ansprüche 22 und 23 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen (Artikel 52(4) EPÜ), wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindung/Zusammensetzung.

Unvollständig recherchierte Ansprüche:

1-24

Grund für die Beschränkung der Recherche:

Angeichts der extrem grossen Anzahl von Verbindungen, die unter die Ansprüche 1-16 und 18 und unter die damit zusammenhängenden Ansprüche 17 und 19-24 fallen, und aufgrund der Tatsache, dass die Beschreibung diese Verbindungen in technischer Hinsicht in keiner Weise stützt, hat die Recherchenabteilung beschlossen, dass die Anfertigung eines Recherchenbericht für den vollen Umfang der Ansprüche aus ökonomischen Gründen nicht möglich ist.

Die Recherche wurde deshalb auf die in der Beschreibung angegebenen Beispiolverbindungen und ihnen nahestehende Derivate beschränkt. Auch umfasst die Recherche Verbindungen mit der angegebenen Aktivität

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 97 11 9636

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patendokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 29-12-1998.
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

29-12-1998

Im Recherchenbericht angeführtes Patendokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9514008 A	26-05-1995	DE 4338944 A	18-05-1995
		DE 4427979 A	15-02-1996
		AU 693811 B	09-07-1998
		AU 7939794 A	06-06-1995
		CA 2169643 A	26-05-1995
		CN 1134696 A	30-10-1996
		CZ 9601162 A	16-10-1996
		EP 0729460 A	04-09-1996
		FI 962043 A	14-05-1996
		HU 74736 A	28-02-1997
		JP 9505062 T	20-05-1997
		PL 314306 A	02-09-1996
		SK 58596 A	07-05-1997
		ZA 9409017 A	15-05-1995
EP 0580008 A	26-01-1994	DE 4224414 A	27-01-1994
		AT 168116 T	15-07-1998
		AU 4211993 A	27-01-1994
		CA 2101179 A	25-01-1994
		CZ 9301475 A	16-03-1994
		DE 59308732 D	13-08-1998
		ES 2119837 T	16-10-1998
		HU 65141 A	28-04-1994
		IL 106462 A	18-02-1997
		JP 7025855 A	27-01-1995
		SK 76993 A	06-04-1994
		US 5424293 A	13-06-1995
		ZA 9305341 A	14-02-1994
WO 9515973 A	15-06-1995	AU 693143 B	25-06-1998
		AU 1215695 A	27-06-1995
		CA 2177840 A	15-06-1995
		CN 1142832 A	12-02-1997
		EP 0737204 A	16-10-1996
		JP 9509146 T	16-09-1997
		NZ 277206 A	24-11-1997
		US 5688913 A	18-11-1997
		US 5821231 A	13-10-1998
		US 5770573 A	23-06-1998
WO 9622966 A	01-08-1996	AU 4911596 A	14-08-1996
		BG 101841 A	30-04-1998
		BR 9606778 A	06-01-1998
		CA 2211181 A	01-08-1996
		CN 1177343 A	25-03-1998
		CZ 9702340 A	18-03-1998

EPO FORM P0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr. 12/82

**ANHANG ZUM EUROPÄISCHEN RECHERCHENBERICHT
 ÜBER DIE EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 97 11 9636

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten europäischen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am
 Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

29-12-1998

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 9622966 A		EP 0805796 A	12-11-1997
		FI 973087 A	22-09-1997
		HU 9702461 A	28-04-1998
		NO 973384 A	19-09-1997
		PL 321848 A	22-12-1997
		SK 98797 A	04-02-1998

EPO FORM P/0461

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82

This Page Blank (uspto)